

Hipertensión arterial

Fisiopatología y tratamiento



Victoria Hall Ramírez
Nathalia Murillo Porras
M^a Soledad Quesada Morúa
Milania Rocha Palma
Erika Rodríguez Vega


EDITORIAL
UCR


CIMED
Centro Nacional de Información de Medicamentos

616.132

H667h Hipertensión arterial : fisiopatología y tratamiento / Victoria Hall R. ...
[et al.] – 1. ed. – San José, C.R. : Editorial Universidad de
Costa Rica : Centro Nacional de Información de Medicamentos.
2006.
Un disco óptico de computador : 4 3/4 plg.
(Biblioteca de la Salud)

ISBN 9977-67-939-8

I. HIPERTENSIÓN ARTERIAL. I. Hall Ramírez, Victoria, 1978 - .
II. Título. III. Serie.

CIP/1434

CC/SIBDI. UCR.

Edición aprobada por la Comisión Editorial de la Universidad de Costa Rica
Primera edición: 2006

Diseño de Portada: Elisa Giacomini V.

© Editorial Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria "Rodrigo Facio", San José, Costa Rica.
Apdo. 75-2060 • Tel: 207 5310 • Fax: 207 5257 • E-mail: administracion@editorial.ucr.ac.cr • Página web: www.editorial.ucr.ac.cr.

Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados. Hecho el depósito de ley.



CONTENIDO

Introducción	vii
--------------------	-----

Capítulo I Fisiopatología de la hipertensión arterial

Definición	3
Categorías de la hipertensión	6
Tipos de hipertensión	8

Capítulo II Mecanismos reguladores de la presión arterial

Sistema cardiovascular	25
Sistema nervioso autónomo	35
Sistema de renina-angiotensina	45
Papel de los riñones en la regulación de la presión arterial	54
Vasopresina y su efecto en la presión arterial	63
Presión arterial regulada por el calcio	66
Barorreceptores y quimiorreceptores: mecanismos reflejos	68
Endotelio y factores derivados del endotelio	71

Capítulo III

Generalidades del tratamiento de la hipertensión arterial

Tratamiento inicial	77
Terapéutica no farmacológica	80
Terapéutica antihipertensiva	85
Tratamiento según grupos especiales de población.....	92
Emergencias hipertensivas	103
Tratamiento fitofarmacológico.....	104

Capítulo IV

Grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial

Diuréticos	109
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).....	124
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)	142
Bloqueadores de canales de calcio	149
Vasodilatadores directos	160
Bloqueadores β y α	168
β -bloqueadores	169
Antagonistas de los receptores α -1-adrenérgicos.....	181
Agonistas α -2-adrenérgicos	183
Inhibidor α -adrenérgico central.....	187
Bloqueadores ganglionares adrenérgicos a nivel periférico	188
Vasodilatación mediada por el óxido nítrico.....	191
Conclusiones	193
Referencias bibliográficas	195
Acerca de las autoras	203

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un padecimiento crónico que se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial. En la mayoría de los casos las causas de la hipertensión no son conocidas, este tipo de hipertensión se conoce como hipertensión arterial esencial; existe otro tipo de hipertensión arterial, la secundaria, es aquella donde hay una causa directa en el aumento de la presión sanguínea. La hipertensión arterial por lo general es asintomática, sin embargo, se reconocen ciertos síntomas como cefalea, mareos, palpitaciones e irritación.

Esta enfermedad afecta a un grupo grande de la población mundial. Solo en Estados Unidos, cerca de 60 millones la padecen. En Costa Rica, la hipertensión es una enfermedad que afecta a un porcentaje significativo de su población.

Aquí se abordará este padecimiento en dos partes: la primera describe la fisiopatología, su clasificación y los algoritmos más recientes sobre el tratamiento de esta enfermedad en pacientes, en general, así como también en los grupos de población especiales (diabéticos, niños, mujeres embarazadas); también, se presenta un recuento de los principales grupos de agentes terapéuticos, sus características farmacológicas, farmacocinéticas y otros aspectos relevantes.

En la segunda parte, se presentan las monografías de los agentes terapéuticos, las cuales incluyen cuadros y tablas de fácil consulta en la farmacia.

Controlar la hipertensión, tanto con terapia farmacológica como con medidas no farmacológicas (modificación en el estilo de vida), evita las complicaciones y permite aumentar la calidad de vida de los pacientes. Por esto, es importante el conocimiento adecuado de la terapia integral, así como los mecanismos por los cuales se altera la presión arterial, con el fin de brindar un mejor consejo farmacéutico a los pacientes y a la población en general.

Capítulo I

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DEFINICIÓN

La hipertensión arterial es generalmente una afección sin síntomas, en la que la elevación anormal de la presión dentro de las arterias aumenta el riesgo de trastornos tales como el ictus (accidente cerebrovascular), la ruptura de un aneurisma, una insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y lesiones renales. ^{(19)*}

Los efectos letales de la hipertensión son causados de tres formas principales:

- 1) La excesiva carga de trabajo para el corazón lleva al desarrollo precoz de la insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica o ambas, lo que causa con frecuencia la muerte como consecuencia de un ataque cardíaco
- 2) La presión elevada frecuentemente rompe un vaso sanguíneo importante del cerebro, seguido del infarto cerebral, el cual, clínicamente, se denomina accidente cerebrovascular (ictus). Según la parte del encéfalo que se vea afectada, el accidente cerebrovascular puede causar parálisis, demencia, ceguera u otros trastornos
- 3) La presión arterial elevada casi siempre causa múltiples hemorragias en los riñones, lo que produce destrucción renal y esto conduce a la insuficiencia renal, uremia y muerte. ⁽¹³⁾

* En adelante aparecerá como superíndice, el número correspondiente a la referencia bibliográfica consultada; según el orden en que esta aparece en la bibliografía final.

Cuando se toma la presión arterial, se registran dos valores. El más elevado se produce durante la sístole (contracción cardiaca), mientras que el más bajo corresponde a la relajación entre un latido cardiaco y otro (diástole). ⁽¹⁹⁾

La presión arterial elevada se define como una **presión sistólica** en reposo igual o superior a **140 mmHg** y una presión diastólica superior o igual a **90 mmHg**, o la combinación de ambas, que es lo que ocurre generalmente. ⁽¹⁹⁾

En la hipertensión sistólica aislada, la presión sistólica es superior o igual a 140 mmHg, sin embargo, la presión diastólica se mantiene normal; este tipo de hipertensión suele aparecer más comúnmente en edades avanzadas. En casi todas las personas la presión sistólica aumenta progresivamente con la edad hasta llegar a estabilizarse e inclusive disminuir alrededor de los 80 años, mientras que la presión diastólica se estabiliza mucho antes, entre los 55 y 60 años. ^(19,22)

El aumento progresivo de la presión con la edad se debe al envejecimiento sobre los mecanismos del control de la presión sanguínea. Los riñones, responsables de esta regulación a largo plazo, sufren cambios definitivos con la edad, especialmente después de los 50 años. El gran aumento que se presenta en la presión sistólica, por encima de los 60 años, es producto del endurecimiento de las arterias, lo que causa un salto en la presión sistólica. ^(13,22)

Los mecanismos patogénicos tienen que conducir a una resistencia vascular periférica total (RPT) aumentada lo que provoca vasoconstricción; también, se produce como resultado de un aumento del gasto cardiaco (GC) o ambos, ya que la presión arterial es el resultado de la multiplicación del GC (flujo) y la resistencia. ⁽²²⁾

La elevación de la presión arterial se puede deber a varios mecanismos; por ejemplo, el corazón puede bombear con más fuerza y aumentar el volumen de sangre que expulsa con cada latido. Otra posibilidad es que las grandes arterias pierdan su flexibilidad normal y se vuelvan rígidas, de tal forma que no puedan expandirse cuando el corazón bombea la sangre a través de ellas, razón por la cual la sangre que proviene de cada latido se ve forzada a pasar por un espacio menor al normal y, por ende, la presión arterial tiende a aumentar. ⁽¹⁹⁾

La presión arterial se incrementa de manera similar en la vasoconstricción, cuando las arteriolas se contraen temporalmente por la estimulación de los nervios o de las hormonas circulantes. Otra situación en la que se aumenta la presión arterial se da al aportar una mayor cantidad de líquidos al sistema circulatorio, generalmente provocada por un mal funcionamiento de los riñones que no son capaces de eliminar el agua ni el sodio proveniente de la dieta. ⁽¹⁹⁾

El sistema nervioso simpático, que forma parte del sistema nervioso autónomo, es el responsable de aumentar temporalmente la presión arterial cuando el organismo reacciona frente a una amenaza. El sistema nervioso simpático incrementa la frecuencia y la fuerza de los latidos cardiacos; también, produce una contracción de la mayoría de las arteriolas y dilata las de ciertas zonas, como las de los músculos. Además, el sistema nervioso simpático disminuye la eliminación de sal y agua por el riñón y, en consecuencia, aumenta el volumen de sangre. Así mismo, se produce la liberación de adrenalina y noradrenalina que estimulan el músculo cardiaco y los vasos sanguíneos. ⁽¹⁹⁾

Los riñones controlan la presión arterial de varios modos: si la presión arterial se eleva, aumenta la

eliminación de sodio y agua, lo que hace descender el volumen sanguíneo y ello normaliza la presión arterial; si la presión disminuye, los riñones reducen la eliminación de sal y agua y aumenta el volumen sanguíneo con el fin de que la presión arterial retorne a los valores normales. Los riñones también pueden incrementar la presión arterial al secretar renina, la cual, a su vez, aumenta la secreción de angiotensina (esta sustancia contrae las paredes musculares de las arteriolas), con lo que desencadena la liberación de aldosterona la cual retiene el sodio y el agua. ⁽¹⁹⁾

Siempre que se produzca un aumento en la presión arterial, se desencadenan mecanismos compensatorios que la neutralizarían y la mantendrían dentro de los niveles normales. Por lo tanto, un aumento en el volumen de sangre bombardeada por el corazón que tiende a aumentar la presión arterial hace que los vasos sanguíneos se dilaten y que los riñones aumenten la eliminación de sal y agua, con el fin de reducir la presión arterial, sin embargo, en el caso de la aterosclerosis, las arterias se vuelven rígidas y no se pueden dilatar, por lo que se hace difícil que la presión arterial disminuya a los niveles normales. Las alteraciones ateroscleróticas en los riñones alteran su capacidad para eliminar el sodio y el agua, con lo que se aumentaría la presión arterial.

CATEGORÍAS DE LA HIPERTENSIÓN

Las categorías de la hipertensión, según The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, son las siguientes: ⁽²¹⁾

Cuadro 1
Clasificación de la hipertensión arterial
según el J.N.C. N° 6

Categoría	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)	Seguimeinto recomendado
óptima	< 120	< 80	examinar de nuevo en 2 años
normal	< 130	< 85	examinar de nuevo en 1 año
normal alta	130-139	85-89	confirmar en un plazo de 2 meses
hipertensión estadio I (leve)	140-159	90-99	evaluar o referir en el plazo de 1 mes
hipertensión estadio II (moderada)	160-179	100-109	evaluar o referir en el plazo de una semana
hipertensión estadio III (intensa)	≥ 180	≥ 120	evaluar o referir de inmediato

Fuente: Sheps, SG; et al. The Sixth Report of the Join National Committe on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1997.

Cuando la presión sistólica y diastólica cae entre dos diferentes categorías, se toma la categoría mayor para clasificar la presión arterial; por ejemplo, si la presión es 162/92 mmHg, la sistólica sería categoría hipertensión estadio II y la diastólica sería hipertensión estadio I, por tanto con una presión de 162/92 mmHg se categoriza como hipertensión estadio II. ⁽²¹⁾

MÉTODOS CLÍNICOS PARA MEDIR LA PRESIÓN ARTERIAL

Para determinar la presión arterial se coloca el estetoscopio sobre la arterial antecubital y se infla el manguito de la presión arterial alrededor del brazo.

Mientras la arteria permanece distendida, es decir, que el manguito no ejerce suficiente presión, no se escuchan sonidos en el estetoscopio. Cuando el manguito está lo suficientemente grande como para cerrar la arteria, se escucha el sonido con cada pulsación. Estos sonidos se llaman sonidos de Korotkoff. Cuando se da una oclusión en un vaso el flujo se hace turbulento, lo que se cree que ocasionaría las vibraciones que se escuchan en el estetoscopio. ⁽¹³⁾

Al determinar la presión arterial por medio del método auscultativo, esta se eleva por encima de la presión arterial sistólica. Mientras mayor sea la presión sistólica, la arteria braquial permanece colapsada y no pasa ningún chorro de sangre a la parte distal de la arteria, por lo que no se escuchan los sonidos de Korotkoff; en este momento, se reduce gradualmente la presión del manguito por debajo de la presión sistólica, con lo que la sangre se desliza a través de la arteria por debajo del manguito durante el máximo de presión sistólica y se comienzan a escuchar sonidos de golpeteo en la arteria antecubital en sincronía con el latido cardíaco.

En este momento, el nivel de la presión, indicado en el manómetro, sería aproximadamente igual a la presión sistólica. A medida que la presión del manguito disminuye, los sonidos cambian de un tipo de golpeteo a un sonido áspero y rítmico. Finalmente, cuando la presión del manguito se iguala a la presión diastólica, la arteria ya no se cierra durante la diástole, por lo que el chorro de sangre que provoca los sonidos se encuentra ausente. Lo anterior genera que el sonido cambie bruscamente y luego desaparece tras unos 5 ó 10 milímetros de mercurio de reducción de la presión en el manguito. ⁽¹³⁾

TIPOS DE HIPERTENSIÓN

La mayoría de los pacientes sufre hipertensión esencial y de la cual no se conoce la o las causas. Cuando se conoce la causa de la elevación en los niveles

de presión arterial, la afección se denomina hipertensión secundaria. Entre el 5 y el 10 por ciento de los pacientes, que padece de hipertensión arterial, tiene como causa una enfermedad renal; entre el 1 y el 2 por ciento tiene su origen en un trastorno hormonal o en el uso de ciertos fármacos como los anticonceptivos orales. Una causa poco frecuente de hipertensión arterial es el feocromocitoma, el cual consiste en un tumor de las glándulas suprarrenales que causa la secreción de adrenalina y noradrenalina. (19)

La obesidad, la vida sedentaria, el estrés, el consumo excesivo de alcohol o sal, probablemente sean factores de riesgo en la aparición de hipertensión arterial en personas que tienen algún factor hereditario subyacente. (19)

El siguiente cuadro muestra los factores de riesgo de la hipertensión arterial según la Organización Mundial de la Salud. (23)

Cuadro 2 **Factores de riesgo adicional en las normas de la WHO/ISH, 1999**

Mayores de 60 años
Sexo masculino o mujeres menopáusicas
Historia familiar de enfermedades cardiovasculares
Fumado
Diabetes
Colesterol total elevado
Enfermedades isquémicas: infarto, ataque isquémico transitorio, angina, infarto al miocardio, otros.
Enfermedades renales: nefropatía, glomerulonefritis y otras enfermedades vasculares periféricas.
Fundus hipertonicus III ó IV

Fuente: Sheps, SG; et al. The Sixth Report of the Join National Committe on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1997.

HIPERTENSIÓN ESENCIAL

Aproximadamente entre el 90 y el 95 por ciento de todos los pacientes hipertensos presenta hipertensión esencial. ⁽¹³⁾ La hipertensión esencial suele iniciar entre los 25 y los 55 años de edad y es poco frecuente en personas menores de 20 años. ⁽²⁰⁾

Los aumentos de la presión arterial son pasajeros al inicio de la evolución de la enfermedad. Incluso en los casos bien establecidos, la presión arterial fluctúa mucho en respuesta al estrés emocional y a la actividad física, por ejemplo. ⁽²⁰⁾

La patogénesis de la hipertensión esencial es multifactorial. Los factores genéticos juegan un papel importante, al igual que los factores ambientales. Por bastante tiempo se ha manejado la teoría de que la ingestión elevada de sal en la dieta es un factor causante de la hipertensión esencial, sin embargo, es probable que esto por sí solo no sea suficiente para elevar la presión a cifras tan elevadas, sino que se requiere de una combinación de cantidades excesivas de sal, además de una predisposición genética existente. ⁽²⁰⁾

Otros factores que participan en la patogénesis de la hipertensión esencial son:

- 1) **Hiperactividad del sistema nervioso simpático:** es más evidente en hipertensos jóvenes, quienes pueden presentar taquicardia y gasto cardíaco aumentado, sin embargo, no se ha logrado una buena correlación entre las catecolaminas plasmáticas y la presión arterial. Algunos hipertensos sí presentan una concentración de catecolaminas circulantes en reposo más alta de lo normal. ⁽²²⁾ La insensibilidad de los barorreflejos puede tener alguna función en el origen de la hiperactividad adrenérgica. La activación simpática también puede influir en la hipertensión lábil, caracterizada por las fluctuaciones notables de la presión arterial bajo circunstancias diferentes o incluso similares. ⁽²⁰⁾

- 2) **Sistema renina angiotensina:** este sistema facilita la regulación del volumen sanguíneo total y la presión arterial. La renina es una enzima proteolítica secretada por las células yuxtaglomerulares que rodean las arteriolas eferentes, en respuesta a diversos estímulos que incluyen la disminución de la presión del riego renal, reducción del volumen intravascular, catecolaminas circulantes, mayor actividad del sistema nervioso simpático, aumento de la distensión arteriolar e hipopotasemia. ^(20,22) La renina actúa en el angiotensinógeno o sustrato de la renina para separar el péptido de 10 aminoácidos, la angiotensina I. A continuación este péptido actúa sobre la ECA para formar el péptido de 8 aminoácidos conocido como angiotensina II.

La secreción de renina está controlada al menos por cuatro mecanismos: un receptor vascular renal que responde a los cambios de tensión de la pared arteriolar aferente; un receptor de la mácula densa que detecta los cambios en la velocidad de liberación o en la concentración de NaCl en el túbulo distal; la angiotensina circulante que tiene un efecto de retroestimulación negativa sobre la secreción de renina y el sistema nervioso simpático que estimula la secreción de esta a través del nervio renal, mediada por β -receptores. ⁽²²⁾ A pesar de la importante participación de este sistema en la regulación de la presión arterial, en la mayoría de las personas no tiene una función significativa en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial.

Los hipertensos de raza negra y los de edad avanzada tienden a tener una menor actividad de la renina plasmática. Los valores de la actividad de la renina en plasma pueden clasificarse de acuerdo con la ingestión de sodio o la eliminación urinaria de este. De los pacientes con hipertensión esencial, el 10 por ciento tiene los valores relativamente aumentados, 60 por ciento tiene valores prácticamente normales y el 30 por ciento presenta valores menores a los normales (sobre todo en sujetos de raza negra y en ancianos). ⁽²⁰⁾

- 3) **Defecto de la natriuresis:** en personas normales, la eliminación renal del sodio aumenta en respuesta a elevaciones en la presión arterial y a una carga de sodio o

volumen. Los pacientes hipertensos muestran una menor capacidad para eliminar cargas de sodio, defecto que puede originar un aumento en el volumen del plasma e hipertensión. No así en la hipertensión crónica, en la cual una determinada carga de sodio suele manejarse de manera normal. ⁽²⁰⁾

- 4) **Sodio y calcio intracelulares:** cada vez se comprueba más que en la hipertensión esencial, la concentración del sodio intracelular en los eritrocitos y otros tejidos es mayor. Esto puede dar como resultado, anomalías en el intercambio de sodio y potasio y en otros mecanismos de transporte del sodio. Un aumento del sodio intracelular puede originar un incremento de la concentración del calcio intracelular como resultado de un intercambio facilitador de iones, con lo que se explicaría el aumento en el tono de los músculos lisos vasculares característico de la hipertensión establecida. ⁽²⁰⁾

- 5) **Factores exacerbantes:** diversos factores pueden precipitar la hipertensión en personas que ya tienen cierta predisposición. Uno de ellos es la obesidad, que se acompaña de un aumento del volumen intravascular y un gasto cardíaco aumentado. La reducción de peso en las personas obesas disminuye ligeramente la presión arterial. ⁽²⁰⁾ El consumo excesivo de alcohol también incrementa la presión arterial, posiblemente al incrementar la concentración de catecolaminas en plasma. La hipertensión puede ser difícil de controlar en personas que consumen más de 40g de etanol (dos bebidas) al día o que beben cantidades abundantes de manera intermitente. El tabaquismo aumenta de manera aguda la presión arterial, al incrementar de nuevo las concentraciones plasmáticas de noradrenalina. El efecto que tiene el tabaquismo a largo plazo, sobre la presión arterial, no es claro; sin embargo, sí se han comprobado los efectos sinérgicos del tabaquismo y la presión arterial aumentada. La presión arterial no debe medirse dentro de una hora posterior a fumar ó 12 horas después del consumo de alcohol. ⁽²⁰⁾

El ejercicio aeróbico puede reducir la presión arterial en los pacientes que eran anteriormente sedentarios, pero

en aquellas personas que ya son activas, el ejercicio creciente y extenuante puede tener un menor efecto sobre los valores de la presión arterial. ⁽²⁰⁾

La relación entre el estrés y la hipertensión no ha sido establecida aún. ⁽²⁰⁾

La policitemia primaria o por la disminución del volumen plasmático aumenta la viscosidad de la sangre y puede hacer lo mismo con los valores de la presión arterial. ⁽²⁰⁾

Los AINE'S producen aumentos significativos en la presión arterial, que promedian 5 mmHg y deben evitarse siempre que sea posible en los pacientes con presiones arteriales aumentadas o limítrofes. ⁽²⁰⁾

SÍNTOMAS DE LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión leve o moderada puede pasar inadvertida durante muchos años, en los que no se presentan síntomas. Suelen aparecer síntomas vagos cuando los pacientes se enteran de que tienen la presión elevada. Se presentan cefaleas pulsátiles suboccipitales que se manifiestan característicamente durante la mañana y remiten a lo largo del día, sin embargo, puede presentarse cualquier tipo de cefalea. ⁽²⁰⁾

Los pacientes con feocromocitomas que secretan noradrenalina de manera predominante, suelen presentar hipertensión sostenida o intermitente también. Ocurren ataques (de minutos a horas de duración) de ansiedad, palpitaciones, transpiración profusa, palidez, temblores, náuseas y vómito, durante los cuales se incrementa notablemente la presión arterial y se puede presentar edema pulmonar agudo o angina. En el aldosteronismo primario, los pacientes pueden presentar episodios reincidentes de debilidad o parálisis muscular generalizada y parestesias, poliuria y nicturia por hipopotasemia, sin embargo, pocas veces existe hipertensión maligna. ⁽²⁰⁾

La hipertensión suele acompañarse de somnolencia, confusión, trastornos visuales, náuseas y vómito, cuando se presenta la encefalopatía hipertensiva por

acumulación de líquido en el cerebro y por su naturaleza requiere tratamiento urgente. ^(1,3) A veces puede presentarse vértigos, enrojecimiento de la cara y hemorragias nasales, sin embargo, estos mismos síntomas pueden aparecer con la misma frecuencia en individuos con una presión arterial normal. ⁽¹⁹⁾

En el caso de hipertensión grave o de larga evolución, los síntomas que aparecen se deben a lesiones en órgano blanco, tales como cerebro, ojo, riñón y corazón. ⁽¹⁹⁾

La hipertensión crónica conduce a menudo a hipertrofia ventricular izquierda, que puede acompañarse de disfunción diastólica o sistólica en etapas tardías. Puede presentarse disnea de esfuerzo y paroxística nocturna. ⁽²⁰⁾

La afección renal generalmente no causa signos, sino hasta etapas avanzadas o en su fase maligna, cuando se suele observar hematuria. ⁽²⁰⁾

Cuando ocurre afección cerebral se puede presentar apoplejía por trombosis o hemorragia por microaneurismas. ⁽²⁰⁾

DIAGNOSTICO DE LA HIPERTENSIÓN

La presión arterial se determina después de que la persona ha estado en reposo durante 5 minutos. Una lectura igual o mayor a 140 / 90 mmHg se considera alta, pero el diagnóstico no puede realizarse con base en una sola medición de la presión arterial e inclusive, muchas veces, en varias mediciones elevadas, en un mismo día, sino que las mediciones deben realizarse en días diferentes para asegurarse que la hipertensión persiste y establecer cuál es su gravedad. ⁽¹⁹⁾

Una vez realizado el diagnóstico, se procede a evaluar si se ha producido daño alguno en los órganos blanco principales, sobre todo en los vasos sanguíneos, el cerebro, el corazón y los riñones. Los cambios que se producen sobre la retina pueden ser un parámetro para

sanguíneos en cualquier otra parte del organismo, como en los riñones, por ejemplo. El grado de deterioro de la retina permite determinar la gravedad de la hipertensión arterial. ⁽¹⁹⁾

El corazón sufre una dilatación de sus paredes (específicamente del ventrículo izquierdo) debido al mayor esfuerzo que debe realizar para poder bombear la sangre, pues se tiene que enfrentar con una mayor resistencia para poder expulsar la sangre hacia la circulación general. Por lo general, a la auscultación, se detecta un cuarto ruido cardíaco, el cual es una de las primeras alteraciones cardíacas causadas por la hipertensión. ⁽¹⁹⁾

El examen de orina revela la presencia de sangre y albúmina, lo que puede indicar la presencia de daño renal. Para determinar un problema renal se debería revisar la historia clínica del paciente en busca de afecciones renales previas. Posteriormente, se explora la zona renal con el fin de detectar dolor o ruidos anormales al pasar la sangre por un estrechamiento en la arteria que alimenta el riñón. Por último, se envía una muestra de orina para determinar si existe hematuria y/o albuminuria. ⁽¹⁹⁾

Cuando la causa de la hipertensión arterial es un feocromocitoma, en la orina aparecen los productos de descomposición de la adrenalina y la noradrenalina. Generalmente, estas sustancias provocan síntomas tales como cefaleas, temblor, palpitaciones rápidas, sudor excesivo y palidez. ⁽¹⁹⁾

Otras causas poco comunes de hipertensión pueden ser el hiperaldosteronismo (que se detecta por medio de concentraciones plasmáticas elevadas de potasio) y coartación de la aorta, entre otras. ⁽¹⁹⁾

PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN

Cuando la hipertensión arterial no es tratada, se aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca, una insuficiencia renal o un accidente vascular cerebral

(ictus) a edad temprana. La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante de ictus y también uno de los tres principales factores de riesgo (junto con la hipercolesterolemia y el tabaco) de sufrir infarto agudo de miocardio. ⁽¹⁹⁾

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

En casi el 5 por ciento de los pacientes con hipertensión se pueden encontrar las causas específicas de esta; entre las causas secundarias se encuentran:

- 1) **Uso de estrógenos:** en la mayoría de las mujeres que toman anticonceptivos orales se produce un aumento leve de la presión arterial, sin embargo, en ocasiones se pueden presentar aumentos sustanciales. Este aumento se produce por una expansión del volumen, debido a una mayor actividad del sistema renina angiotensina aldosterona. La anormalidad primaria es un aumento en la síntesis hepática del sustrato de la renina. Casi todas las mujeres que consumen anticonceptivos por largos períodos presentan valores de presión arterial mayores a 140/90 mmHg, los cuales se pueden revertir, en casi todos los casos, cuando se interrumpe el uso de estos, sin embargo, se requiere de varias semanas para que se normalicen los valores de la presión arterial. La hipertensión relacionada con el uso de anticonceptivos es más común en mujeres mayores de 35 años de edad, en las que han tomado anticonceptivos por más de 5 años y en personas obesas; es menos frecuente en quienes toman formulaciones anticonceptivas de microdosis. No se ha comprobado la relación entre la hipertensión arterial y el uso de estrógenos durante la posmenopausia, probablemente debido a que la terapia de reemplazo hormonal mantiene una vasodilatación mediada por el endotelio. ⁽²⁰⁾
- 2) **Enfermedades renales:** cualquier enfermedad del parénquima renal puede originar hipertensión y ser la causa más frecuente de hipertensión secundaria. El mecanismo de la hipertensión renal es multifactorial; sin embargo, casi todos los casos se relacionan con un au-

mento del volumen intravascular o una mayor actividad del sistema renina angiotensina aldosterona. La hipertensión acelera el desarrollo de la insuficiencia renal de tal modo que es importante su reconocimiento y tratamiento temprano. La hipertensión puede revertirse si se controla el volumen del plasma con medicamentos o diálisis, o después de procedimientos quirúrgicos (tales como la nefrectomía bilateral, la cual raramente es necesaria) y por lo general mejora después del trasplante renal. Sin embargo, también se puede presentar la hipertensión postrasplante, la cual se sabe que se precipita por el uso de la ciclosporina, como tratamiento inmunosupresor. ⁽²⁰⁾

La nefropatía diabética es una causa distinta y mejor reconocida de la hipertensión crónica. El desarrollo de esta se relaciona con la hipertensión intraglomerular, la cual a su vez empeora la hipertensión sistémica. La dilatación de las arteriolas por parte de los IECA'S reduce la velocidad de avance de esta. ⁽²⁰⁾

- 3) **Hipertensión vascular renal:** La estenosis de la arteria renal es una causa común de la hipertensión secundaria y se presenta en el 1 ó 2 por ciento de los hipertensos. En personas jóvenes, la causa es frecuentemente la hiperplasia fibromuscular, la cual explica el 30 por ciento de las enfermedades vasculares renales. El resto de las afecciones vasculares renales se origina por estenosis ateroscleróticas de las arterias renales proximales. El mecanismo de la hipertensión vascular renal es la liberación excesiva de renina por las disminuciones del flujo sanguíneo renal y de la presión del riego. Puede haber hipertensión vascular renal cuando se obstruye una sola rama de la arteria renal, sin embargo, la oclusión ocurre en ambas arterias hasta en el 25 por ciento de los pacientes. La hipertensión vascular renal puede presentarse de la misma manera que la hipertensión esencial, no obstante, debe sospecharse de su presencia en las siguientes circunstancias:

- a) si el inicio ocurre antes de los 20 años o después de los 50 años de edad,
- b) si hay soplos epigástricos o de la arteria renal,

- c) si existe enfermedad aterosclerótica de la aorta o de las arterias periféricas (sobre todo de las extremidades inferiores),
- d) si ocurre un deterioro abrupto en la función renal después de la administración de IECA'S. ⁽²⁰⁾

- 4) **Hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing:** este es un tipo de hipertensión por sobrecarga de volumen, causada por un exceso de secreción de aldosterona, que representa menos del 0.5 por ciento de los casos de hipertensión. La lesión usual es un adenoma suprarrenal, aunque una minoría de los enfermos tiene hiperplasia suprarrenal. La aldosterona aumenta la tasa de reabsorción de sal y agua por los túbulos renales, disminuyen así la pérdida por orina a la vez que aumenta el volumen del líquido extracelular, lo que produce la hipertensión. Si esta persiste durante mucho tiempo, el exceso de aldosterona puede causar alteraciones anatomopatológicas en los riñones, lo que hace retener más sal y agua, además de la retenida por la propia aldosterona. Debe sospecharse el diagnóstico cuando el paciente presenta hipopotasemia antes de la terapia con diuréticos y cuando ésta se relaciona con una excreción urinaria excesiva de potasio y depresión de la actividad de la renina plasmática. Es común observar concentraciones elevadas de aldosterona en sangre y orina. No es común que las personas con síndrome de Cushing (exceso de glucocorticoides) manifiesten hipertensión como primer signo. ⁽²⁰⁾
- 5) **Feocromocitoma:** la mayoría de los pacientes con feocromocitoma presentan aumentos sostenidos de la presión arterial; casi todos tienen cambios ortostáticos exagerados en la presión arterial y muchos desarrollan intolerancia a la glucosa. ⁽²⁰⁾
- 6) **Embarazo:** la hipertensión relacionada con el embarazo es una causa común de la morbi/mortalidad materno-fetal. Se debe posiblemente a una reducción en la tasa de filtración glomerular, causada quizá por un proceso autoinmune; hipercalcemia por cualquier causa, hipertiroidismo, hipotiroidismo y diversidad de trastornos

neurológicos causantes de hipertensión intracraneal. ⁽²⁰⁾ El fallecimiento se puede deber a una encefalopatía hipertensiva o a un accidente vascular cerebral, los cuales pueden ser secundarios a hipertensión inducida por el embarazo sobreañadida y severa (con o sin eclampsia) a insuficiencia renal, insuficiencia ventricular izquierda o síndrome hemolítico-urémico. El pronóstico fetal en la mujer hipertensa está directamente relacionado con la reducción del volumen sanguíneo que llega al circuito uteroplacentario. La muerte fetal generalmente es secundaria a hipoxia, habitualmente precedida de crecimiento intrauterino retardado. El mantenimiento de la presión arterial durante el embarazo depende de la interacción entre el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas, aunque ambos están alterados de forma significativa durante este. ⁽²²⁾ La angiotensina y la renina circulantes aumentan considerablemente durante el segundo mes de embarazo, sin embargo, la presión tiende a disminuir debido a la reducción de las resistencias vasculares periféricas, gracias a una disminución de la viscosidad de la sangre y a un aumento hacia la sensibilidad vascular a la angiotensina, por acción de las prostaglandinas. ⁽²²⁾

- 7) **Otras causas:** la coartación de la aorta es una causa poco común de la hipertensión. ⁽²⁰⁾

COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN NO TRATADA

Las complicaciones de la hipertensión se relacionan con los aumentos sostenidos de la presión arterial, con las alteraciones consiguientes en la vasculatura y el corazón, o con la aterosclerosis concurrente y que es acelerada por la hipertensión. La morbi/mortalidad excesiva relacionada con la hipertensión es progresiva en todo el límite de las presiones diastólica y sistólica y el riesgo casi se duplica por cada 6 mm Hg de incremento en la presión arterial diastólica, aunque el daño varía considerablemente entre los pacientes con aumentos similares de la presión arterial. ⁽²⁰⁾

Las complicaciones específicas incluyen las siguientes:

- 1) **Enfermedad cardiovascular hipertensiva:** las complicaciones cardíacas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en la hipertensión esencial. Se observa hipertrofia ventricular izquierda desde un 2 hasta un 10 por ciento de los hipertensos crónicos. La hipertrofia puede provocar o facilitar muchas de las complicaciones cardíacas de la hipertensión, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares, isquemia del miocardio y muerte súbita. En los pacientes con hipertensión de larga duración es frecuente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, que se puede presentar con muchos de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva. La hipertrofia ventricular hipertensiva se puede revertir con el tratamiento, depende, mayormente, del grado de disminución de la presión arterial sistólica y no necesariamente del medicamento utilizado para su tratamiento. De hecho se ha comprobado en varios estudios que los diuréticos reducen igual o mayormente la masa ventricular izquierda, en comparación con otras clases de fármacos. ⁽²⁰⁾
- 2) **Enfermedad cerebrovascular y demencia:** la hipertensión es la principal causa predisponente de accidentes cerebrovasculares, en especial hemorragia intracraneal, pero también de infarto cerebral. Las complicaciones cerebrovasculares se relacionan más estrechamente con la presión arterial sistólica que con la diastólica. La incidencia de esta complicación disminuye notablemente con el tratamiento antihipertensivo. También existe una incidencia más alta de demencia subsiguiente, tanto del tipo vascular como tipo Alzheimer, a la hipertensión arterial. ⁽²⁰⁾
- 3) **Enfermedad renal hipertensiva:** la hipertensión arterial crónica origina nefrosclerosis, una causa de insuficiencia renal. La enfermedad renal secundaria es más frecuente en la raza negra que en la blanca. La hipertensión también influye y acelera la progresión de otros tipos de enfermedades renales, de las cuales la nefropatía diabética es la más común, y para la cual los IECA'S son particularmente eficaces. ⁽²⁰⁾

- 4) **Complicaciones arterioscleróticas.**
- 5) **Hipertensión maligna y acelerada:** La hipertensión maligna se caracteriza por niveles sumamente elevados en los valores de la presión arterial, la cual si no es tratada a tiempo, suele causar la muerte en un período de 3 a 6 meses. Este tipo de hipertensión es rara y suele presentarse con mayor frecuencia en sujetos hipertensos, varones, de raza negra y de condición socioeconómica baja. ⁽¹⁹⁾

CAPÍTULO II

Mecanismos reguladores de la presión arterial

Entre los diversos mecanismos reguladores de la presión arterial se citan los siguientes:

- 1) **Sistema circulatorio.**
- 2) **Sistema nervioso autónomo**, por medio de la adrenalina y noradrenalina, los cuales son dos agentes vasoconstrictores.
- 3) **Sistema de renina angiotensina**, donde esta última es una de las sustancias vasoconstrictoras más potentes.
- 4) **Riñones**, específicamente la nefrona.
- 5) **Vasopresina** u hormona antidiurética, la cual es la sustancia vasoconstrictora más potente del organismo.
- 6) Concentraciones plasmáticas de **calcio**.
- 7) **Quimiorreceptores y barorreceptores.**
- 8) **Factor de relajación derivado de endotelio.**

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Características físicas de la circulación:

El sistema circulatorio está compuesto por la circulación sistémica o periférica y la circulación pulmonar. Este gran sistema está compuesto por varias partes funcionales, entre ellas las arterias, las arteriolas, los capilares, las venas y las vénulas.

Las arterias transportan la sangre hacia los tejidos bajo una presión elevada, por lo que sus paredes

musculares son gruesas, y se distienden al recibir la sangre que fluye con rapidez a través de ellas; posteriormente vuelven a su tamaño normal al impulsar la sangre hacia adelante. Las arteriolas son las últimas ramas del sistema arterial que actúan como válvulas de control a través de las cuales la sangre pasa hacia los capilares. La arteriola tiene una pared muscular que es capaz de cerrarse por completo o dilatarse las veces que sea necesario, lo que le da la capacidad de alterar grandemente el flujo sanguíneo que llega a los capilares según las necesidades del tejido. Proporcionalmente, sus paredes son más gruesas que las de las arterias. ⁽¹³⁾

La función de los capilares es intercambiar líquidos, nutrientes, electrolitos, hormonas y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial. Para llevar a cabo este intercambio es necesario que las paredes de los capilares sean delgadas y permeables a las moléculas pequeñas. ⁽¹³⁾

Las vénulas recogen la sangre de los capilares y gradualmente se van uniendo para formar venas cada vez mayores. Las venas actúan como conductores para el transporte de la sangre desde los tejidos hasta el corazón y también sirven como reservorio de la sangre. Las paredes venosas son delgadas debido a la baja presión de la sangre en el sistema venoso; sin embargo, son musculosas con el fin de poder expandirse o contraerse para actuar como un reservorio controlable de grandes o pequeñas cantidades de sangre, según las necesidades del organismo. ⁽¹³⁾

Un aumento en el retorno venoso puede ser causado por varios factores: 1) aumento en el volumen sanguíneo, 2) aumento en el tono de los grandes vasos (al aumentar las presiones venosas periféricas) y 3) dilatación de las arteriolas, lo que reduce la resistencia periférica y permite una salida rápida de sangre desde las arterias hacia las venas. ⁽¹³⁾

El corazón bombea la sangre a la aorta de forma continua, por lo que este vaso tiene una presión elevada, de 100 mmHg en promedio. Debido a que el bombeo cardiaco es pulsátil, la presión arterial fluctúa entre un valor sistólico de 120 mmHg y un valor diastólico de 80 mmHg. A medida que la sangre fluye por la circulación sistémica, la presión se va reduciendo poco a poco hasta llegar a 0 mmHg cuando alcanza el final de la vena cava en la aurícula derecha del corazón. ⁽¹³⁾

La presión en los capilares sistémicos varía entre 10 y 35 mmHg, depende del lecho vascular; sin embargo, la presión media en la mayor parte de estos es de 17 mmHg, suficiente para que el plasma atraviese los capilares porosos. ⁽¹³⁾

El flujo sanguíneo en todos los tejidos corporales está regulado según las necesidades de estos. Cuando los tejidos están activos, necesitan de 20 a 30 veces más flujo sanguíneo que cuando están en reposo; no obstante, el corazón no puede aumentar su gasto cardiaco en más de siete veces, razón por la cual no basta solo con aumentar el flujo sanguíneo en todo el organismo cuando un tejido particular lo necesita, sino que los microvasos de cada tejido controlan las necesidades tisulares, tales como demanda de oxígeno y otros nutrientes, acumulación de dióxido de carbono y otros desechos y controlan el flujo sanguíneo local requerido. Además, el control nervioso de la circulación ayuda a mantener este flujo sanguíneo en los tejidos. ⁽¹³⁾

La presión arterial está regulada de manera independiente por el control del flujo local o por el control del gasto cardiaco. El sistema circulatorio ejerce un extenso control sobre la presión arterial. Por ejemplo, si la presión arterial se reduce por debajo de su valor normal se aumenta la fuerza de bombeo del corazón, la contracción de los reservorios venosos para proporcionarle más sangre al corazón y se da una contracción

generalizada de la mayor parte de las arteriolas, de manera que se acumula mucho más sangre en el árbol arterial. Después de un tiempo prolongado, como horas o días, los riñones desempeñan un papel adicional en el control de la presión arterial al secretar una serie de hormonas que la controlan y que regulan el volumen sanguíneo. ⁽¹³⁾

CARACTERÍSTICAS DEL FLUJO SANGUÍNEO, LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA RESISTENCIA

El flujo de sangre a través de un vaso sanguíneo está determinado por dos factores: 1) la diferencia de presión entre los dos extremos del vaso, llamada gradiente de presión, que es la fuerza que empuja la sangre a través del vaso y que determina el flujo; y 2) el impedimento de la sangre para fluir a lo largo del vaso, lo que se llama resistencia vascular. ⁽¹³⁾

El flujo sanguíneo es la cantidad de sangre que pasa por un punto determinado en la circulación en un período dado. El flujo sanguíneo de un adulto en reposo es de aproximadamente de 5000 ml/minuto. A esto se le llama gasto cardíaco porque es la cantidad de sangre bombeada por el corazón, por unidad de tiempo. ⁽¹³⁾

La resistencia es la dificultad que tiene el flujo de sangre en un vaso sanguíneo, de aquí que la sangre que viaja más próxima a la pared de un vaso grande lo haga con mayor dificultad, porque se va adhiriendo al endotelio vascular, mientras que la que fluye por el medio lo hace a mayor velocidad. En un vaso pequeño casi toda la sangre está cerca de este, de tal manera que no existe flujo central rápido. La velocidad del flujo sanguíneo a través de la circulación, cuando una persona está en reposo es aproximadamente de 100 ml/segundo, y la diferencia de presión entre las arterias y las venas sistémicas es cerca de 100 mmHg, por lo tanto, la resistencia periférica total (RPT) es de 1 RPT. ⁽¹³⁾

Un aumento en la presión arterial incrementa la fuerza de la sangre a través de los vasos la cual los tiende a empujar y los distiende simultáneamente, lo que reduce su resistencia. Con lo anterior aumenta el flujo sanguíneo por lo menos al doble, no sólo por el aumento en la presión arterial, sino por una menor resistencia. ⁽¹³⁾

La distensibilidad vascular juega un papel importante en la función circulatoria, ella permite a las arterias amoldarse al gasto cardiaco y generar un flujo suave y continuo a través de los vasos pequeños. Los vasos más distensibles son las venas, las cuales en caso de ligeros aumentos de la presión arterial, son capaces de almacenar hasta un litro de sangre extra que puede ser utilizada en caso necesario en cualquier lugar de la circulación. ⁽¹³⁾

Con cada latido cardiaco, la sangre llega por oleadas a las arterias. Gracias a la distensibilidad del sistema arterial la sangre fluye por los tejidos, tanto durante la sístole como durante la diástole. ⁽¹³⁾

CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO Y LA REGULACIÓN HUMORAL

Cada tejido es capaz de regular su flujo sanguíneo local con base en sus necesidades metabólicas y, en general, cuanto mayor es el metabolismo de un órgano, mayor es su flujo sanguíneo. ⁽¹³⁾

El control local del flujo es de dos tipos: agudo y a largo plazo. El control agudo se logra mediante variaciones rápidas (segundos o minutos) del grado de constricción de las arteriolas, metarteriolas y esfínteres precapilares. Por otro lado, el control a largo plazo (días, semanas, meses) brinda un mejor control del flujo en proporción a las necesidades de los tejidos, lo que sucede como resultado de un aumento o disminución del tamaño físico y del número de vasos sanguíneos que irrigan los tejidos. ⁽¹³⁾

En cualquier tejido del cuerpo, un aumento agudo en la presión arterial debería causar un aumento inmediato del flujo sanguíneo que se tiende a autorregular en pocos minutos. Cuando la presión arterial se vuelve demasiado elevada, el exceso de flujo sanguíneo aporta demasiado oxígeno y nutrientes que provocan una constricción en los vasos sanguíneos, con lo que el flujo retorna casi a la normalidad a pesar de que la presión está elevada. A lo anterior se le llama la teoría metabólica de la autorregulación del flujo sanguíneo. ⁽¹³⁾

Existe también la teoría miogénica que sugiere que al elevarse la presión arterial, los vasos se distienden repentinamente, lo que provoca que el músculo liso de estos se contraiga y que se reduzca el flujo sanguíneo a valores casi normales, a nivel de ciertos tejidos y no a nivel de todo el organismo. A presiones menores, el músculo liso se relaja y permite un aumento del flujo sanguíneo. Esta teoría se ha sugerido para la protección de los capilares, arteriolas y arterias pequeñas de las presiones excesivamente elevadas que las rompería, debido a que son vasos bastante débiles. ⁽¹³⁾

Los mecanismos locales de control del flujo tisular sólo pueden dilatar los microvasos del tejido inmediato; sin embargo, cuando el flujo sanguíneo microvascular se incrementa, se activa otro mecanismo secundario que dilata las arterias más grandes. Las células endoteliales que revisten las arteriolas y las arterias pequeñas sintetizan varias sustancias que afectan el grado de contracción de la pared arterial. La más importante de ellas es el factor relajante derivado del endotelio (ver más adelante) compuesto principalmente por óxido nítrico, el cual relaja la pared arterial y hace que esta se dilate. ⁽¹³⁾

El flujo sanguíneo local sólo regula tres cuartas partes de lo requerido por los tejidos; sin embargo, en un período de horas, días o semanas se desarrolla un tipo de regulación del flujo sanguíneo local a largo plazo

que brinda una regulación mucho más completa. Este mecanismo es en realidad una variación del grado de vascularización de los tejidos, lo que quiere decir que si la presión permanece baja durante mucho tiempo, los tamaños estructurales de los vasos sanguíneos aumentan y hasta puede aumentar el número de vasos, lo que se conoce como angiogénesis. Por el contrario, si la presión arterial aumenta a valores muy altos, el número y el calibre de los vasos disminuye. ⁽¹³⁾

La angiogénesis se produce en respuesta a varios factores angiogénicos liberados por tejidos isquémicos, tejidos que crecen rápidamente o tejidos que tienen tasas metabólicas elevadas. Entre estos factores angiogénicos, los mejor caracterizados son: el factor de crecimiento de las células endoteliales, el factor de crecimiento fibroblástico y la angiogenina. ⁽¹³⁾

Cuando se obstruye una vena o una arteria, generalmente se desarrolla un conducto alternativo que permite una recuperación parcial de al menos la mitad del flujo sanguíneo que normalmente llegaría al tejido afectado. En condiciones de reposo, con frecuencia el flujo sanguíneo se normaliza; sin embargo, muy pocas veces estos conductos son lo suficientemente grandes como para lograr un aporte sanguíneo máximo durante la fase de actividad tisular intensa. Es por esta razón que el desarrollo de conductos colaterales sigue los principios habituales de la regulación aguda y de largo plazo. Un ejemplo importante del desarrollo de vasos sanguíneos colaterales se produce luego de la trombosis de las arterias coronarias que sucede en casi todas las personas alrededor de los 60 años. ⁽¹³⁾

REGULACIÓN HUMORAL DE LA CIRCULACIÓN

Esta regulación es llevada a cabo por sustancias secretadas o absorbidas por los líquidos corporales, tales como hormonas o iones. Entre estas sustancias se

tienen los agentes vasoconstrictores, los agentes vasodilatadores, el ion calcio, potasio, magnesio y sodio. ⁽¹³⁾

AGENTES VASOCONSTRICTORES

Norepinefrina y epinefrina: La norepinefrina es una hormona vasoconstrictora potente, mientras que la epinefrina tiene una acción un poco más débil e incluso puede causar vasodilatación ligera de las arterias coronarias cuando la actividad cardiaca está aumentada. Cuando el sistema nervioso simpático está estimulado, durante el estrés y/o el ejercicio, las terminaciones nerviosas liberan norepinefrina que estimula el corazón, las venas y las arteriolas. Las glándulas suprarrenales también segregan epinefrina y norepinefrina por medio de la estimulación de nervios simpáticos, con lo que se logra un control dual sobre la circulación. ⁽¹³⁾

Angiotensina: La angiotensina provoca una potente vasoconstricción de las arteriolas pequeñas. Si esto se produce en una zona tisular aislada, el flujo sanguíneo a esta zona puede disminuir gravemente; sin embargo, la importancia real de la angiotensina en la sangre es que normalmente actúa en forma simultánea sobre las arteriolas del cuerpo y aumenta la resistencia total periférica e incrementa de este modo la presión arterial. ⁽¹³⁾

La formación de angiotensina II aumenta en los casos que se acompañan de descenso de la presión arterial o disminución del líquido extracelular, como después de una hemorragia o de pérdidas de agua y sal de los líquidos corporales. La mayor formación de angiotensina ayuda a la normalización de la presión arterial y del volumen de los líquidos extracelulares, a través de un aumento de la reabsorción del sodio y agua por los túbulos renales, por medio de tres mecanismos:

1) La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona, que a su vez, aumenta la reabsorción de sodio.

2) La angiotensina II produce vasoconstricción de las arteriolas eferentes y aumenta la reabsorción de sodio y agua.

3) La angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio, en especial en el túbulo proximal. Todas estas acciones producen una intensa retención del sodio en los riñones cuando existen altas concentraciones de angiotensina II. ⁽¹³⁾

Vasopresina: La vasopresina se denomina también hormona antidiurética y es un vasoconstrictor más potente que la angiotensina. Esta sustancia podría causar intensos efectos sobre la circulación; sin embargo, en condiciones normales solo se secretan cantidades mínimas de vasopresina, por lo que se presume que su papel en la regulación sanguínea es pequeño. En ciertos casos, como la aparición de hemorragias severas, esta sustancia puede elevar la presión arterial hasta en 60 mmHg, e incluso, puede llegar a casi normalizar por sí sola la presión. ⁽¹³⁾

La vasopresina tiene un papel muy importante en la reabsorción del agua en los túbulos renales, por lo que ayuda a controlar el volumen de líquido corporal. ⁽¹³⁾

Endotelina: Esta sustancia está presente en las células endoteliales de todos o de la mayoría de los vasos sanguíneos. El estímulo normal de su liberación es la lesión endotelial (como lo es el aplastamiento de un vaso que provoca una fuerte vasoconstricción) con el fin de evitar de este modo sangrados excesivos, sobre todo en arterias de hasta 5 mm de diámetro que se han abierto. Una función importante de la endotelina puede ser la constricción de la arteria umbilical del recién nacido en el momento mismo del nacimiento. ⁽¹³⁾

AGENTES VASODILADORES

Bradicinina: La bradicinina causa una poderosa vasodilatación arteriolar y un aumento de la permeabilidad

capilar. A manera de ejemplo, si se inyectara un microgramo de bradisinina en la arteria humeral de una persona, el flujo sanguíneo aumentaría hasta 6 veces. Existen razones para creer que las cininas desempeñan un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo y de la permeabilidad capilar a los líquidos en tejidos inflamados, así como en la regulación del flujo sanguíneo de la piel, glándulas salivares y gastrointestinales. ⁽¹³⁾

Serotonina: La serotonina se encuentra en grandes concentraciones en el tejido cromafín del intestino, otras estructuras abdominales y en las plaquetas. Esta sustancia puede tener efectos vasodilatadores o vasoconstrictores, esto depende de la situación de la zona de la circulación, por lo que se duda que la serotonina desempeñe un papel generalizado y amplio en la regulación circulatoria. ⁽¹³⁾

Histamina: La histamina se libera desde cualquier tejido del cuerpo cuando hay lesión o inflamación, o cuando se sufre una reacción alérgica. Este agente produce una vasodilatación fuerte sobre las arteriolas y, al igual que la bradisinina, aumenta notablemente la permeabilidad capilar, lo que permite el paso de líquido y proteínas plasmáticas hacia los tejidos, muchas veces produce edema. ⁽¹³⁾

Otras: Las prostaglandinas podrían tener algún efecto vasodilatador y, por ende, alguna injerencia en el control de la circulación; sin embargo, todavía no se ha establecido el papel definido que jugarían estas sustancias en la regulación sanguínea. ⁽¹³⁾

EFFECTO DE LOS IONES Y OTROS FACTORES

La mayoría de estos iones y factores químicos desempeñan papeles discretos en la regulación de la circulación. Un aumento del calcio iónico causa vasoconstricción, debido a la estimulación general del calcio sobre la musculatura lisa. ⁽¹³⁾

Cuando se produce un aumento de la concentración del ion potasio se presenta vasodilatación, pues este ion inhibe la contracción del músculo liso. Lo mismo sucede con un aumento en la concentración del ion magnesio. ⁽¹³⁾

El aumento en la concentración del ion sodio causa una ligera dilatación arteriolar, principalmente por un aumento en la osmolalidad de los líquidos, más que como respuesta a un efecto específico del propio sodio. El aumento en la osmolalidad de la sangre, producido por la elevación de glucosa u otras sustancias no vasoactivas, también causa vasodilatación arteriolar leve. La disminución de la osmolalidad provoca una ligera vasoconstricción arteriolar. ⁽¹³⁾

Los únicos aniones que ejercen efectos significativos sobre los vasos sanguíneos son el acetato y el citrato, los cuales causan una discreta vasodilatación. ⁽¹³⁾

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La parte del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del cuerpo se denomina sistema nervioso autónomo. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la motilidad y secreciones gástricas, el vaciado de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y otras muchas actividades. ⁽¹³⁾

El sistema nervioso autónomo se activa principalmente por centros localizados en la médula espinal, el tronco encefálico y el hipotálamo; también, zonas de la corteza cerebral, especialmente de la corteza límbica, pueden transmitir impulsos a los centros inferiores y de este modo influir sobre el control autónomo. ⁽¹³⁾

Este sistema opera con frecuencia por medio de reflejos viscerales; es decir, señales sensitivas que penetran en los ganglios autónomos, el tronco encefálico o el

hipotálamo y que pueden desencadenar respuestas reflejas apropiadas transmitidas directamente de nuevo a los órganos viscerales para controlar sus actividades. ⁽¹³⁾

Las señales autónomas eferentes se transmiten al cuerpo a través de dos subdivisiones principales denominadas **sistema nervioso simpático** y **sistema nervioso parasimpático**, cuyas características se describen a continuación.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO (SNS)

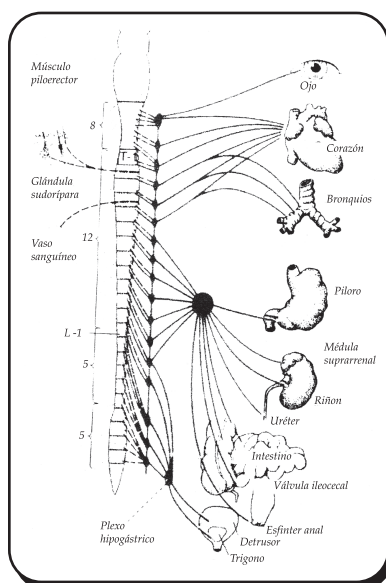
Se presenta a continuación, en la figura 1, la anatomía del sistema nervioso simpático y los órganos blanco a los que llegan las terminaciones nerviosas.

Los nervios simpáticos difieren de los nervios motores esqueléticos en lo siguiente: cada vía simpática, desde la médula hasta el tejido estimulado, está compuesta por dos neuronas: una preganglionar y otra posganglionar. ⁽¹³⁾

NEUROTRANSMISIÓN

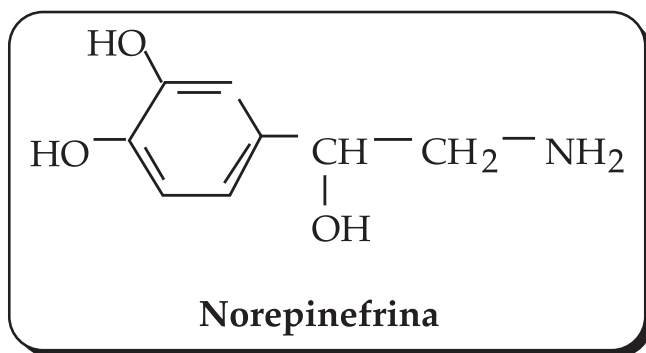
Las fibras nerviosas del sistema nervioso simpático secretan un neurotransmisor sináptico, que lleva por nombre **norepinefrina**, que también es conocido como **noradrenalina**, cuya estructura se observa en la figura 2. ^(11,13)

Figura 1 **Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático**



Fuente: Guyton, A. Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997 Philadelphia. EE.UU.

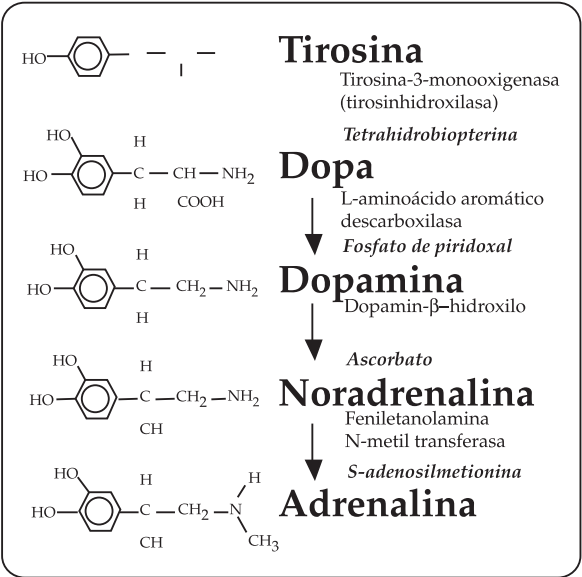
Figura 2 **Estructura de la norepinefrina**



Fuente: Guyton, A. Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997 Philadelphia. EE.UU.

La síntesis de norepinefrina (figura 3) comienza en el axoplasma de las terminaciones nerviosas de las fibras nerviosas adrenérgicas y se completa en el interior de las vesículas. ^(1,2) En la médula suprarrenal, la norepinefrina se transforma en epinefrina, en aproximadamente un 80 por ciento. ⁽¹³⁾

Figura 3
Síntesis de la adrenalina y la noradrenalina

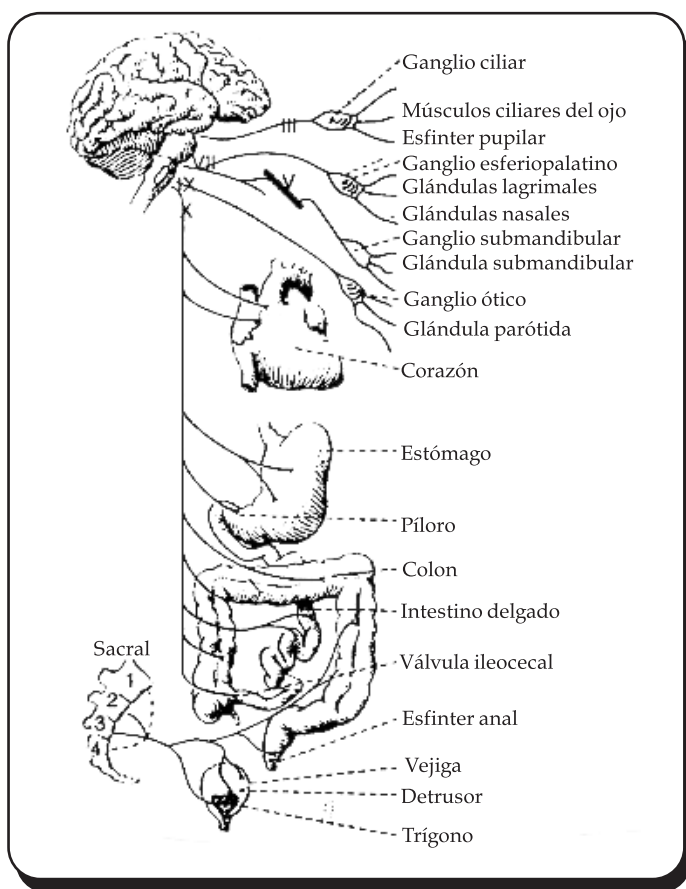


Fuente: Guyton, A. Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997 Philadelphia. EE.UU.

SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO (SNP)

Se presenta a continuación (figura 4) la anatomía del sistema nervioso parasimpático y los órganos blancos a los que llega.

Figura 4
Anatomía fisiológica del sistema
nervioso parasimpático



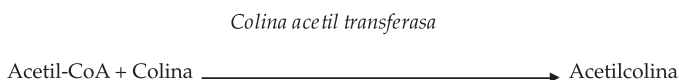
Fuente: Guyton, A. Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997 Philadelphia. EE.UU.

NEUROTRANSMISIÓN

Las fibras nerviosas del sistema parasimpático, al igual que el simpático, secretan también otro neurotransmisor sináptico, llamado acetilcolina (figura 5).⁽¹³⁾

CC(=O)OCCN(C)(C)C

La acetilcolina se libera en las terminaciones de las fibras colinérgicas. La mayor parte de su síntesis tiene lugar en el axoplasma, fuera de las vesículas. Después esta sustancia es transportada al interior de la vesícula, en la que se almacena, en una forma muy concentrada, hasta que es liberada. La reacción química de su síntesis es la siguiente: ⁽¹³⁾



Una vez secretada por la terminación colinérgica, la acetilcolina persiste en el tejido unos pocos segundos, para luego ser degradada por medio de la acetilcolinesterasa.⁽¹³⁾

RECEPTORES ADRENÉRGICOS Y COLINÉRGICOS

Antes de que los transmisores (acetilcolina, norepinefrina o epinefrina) secretados en las terminaciones nerviosas autónomas puedan estimular el órgano efector, primero deben unirse a receptores muy específicos de las células efectoras. ⁽¹³⁾

Cuando el transmisor se liga al receptor, esto produce un cambio de conformación en la estructura de la molécula proteica. A su vez, la molécula alterada de la proteína excita o inhibe a la célula, principalmente:

- 1) causa una modificación de la permeabilidad de la membrana para uno o más iones, o
- 2) activa o inactiva una enzima ligada al otro extremo de la proteína receptora en el lugar en el que esta hace relieve hacia el interior de la célula. ⁽¹³⁾

Debido a que la proteína receptora es una parte integral de la membrana celular, el cambio de conformación de las proteínas receptoras de muchas células de los órganos abre o cierra canales iónicos a través de los intersticios de las propias moléculas proteicas, lo que altera la permeabilidad. ⁽¹³⁾

ACETILCOLINA

La acetilcolina activa 2 tipos de receptores. Se denominan receptores muscarínicos y nicotínicos.

Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, así como en las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema simpático. ⁽¹³⁾

Los receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis situadas entre las neuronas preganglionares y posganglionares, tanto del sistema simpático como del parasimpático. ⁽¹³⁾

NORADRENALINA

Existen dos tipos de receptores adrenérgicos principales: los alfa y los beta (tabla 1); estos, a su vez, se subdividen en alfa-1, alfa-2, beta-1 y beta-2 (tabla 2). La norepinefrina estimula principalmente a los receptores alfa y

en menor grado a los beta. Por otra parte, la epinefrina, estimula por igual a ambos receptores. ⁽¹³⁾ La función de los anteriores receptores es la siguiente (tabla 1):

Tabla 1
Receptores adrenérgicos y su función

Receptor alfa	Receptor beta
Vasoconstricción	Vasodilatación (β -2)
Midriasis	Aceleración cardiaca (beta 1)
Relajación intestinal	Aumento de la contracción miocárdica (β -1)
Contracción de los esfínteres intestinale	Relajación intestinal (β -2)
Contracción de los músculos piloerectores	Relajación uterina (β -2)
Contracción del esfinter vesical	Broncodilatación (β -2)
	Termogénesis (β -2)
	Glucogenólisis (β -2)
	Lipólisis (β -2)
	Relajación de la pared vesical (β -2)

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1996. México.

Tabla 2
Características de los subtipos de receptores adrenérgicos

Receptor	Tejido	Respuestas
α 1	Músculo liso vascular Músculo liso genitourinario Hígado Músculo liso intestinal Corazón	Contracción Contracción Glucogenólisis, gluconeogénesis Hiperpolarización y relajación Aumento de la fuerza contráctil; arritmias
α 2	Islotes pancreáticos (células beta) Plaquetas Terminaciones nerviosas Músculo liso vascular	Disminución de la secreción de insulina Agregación Disminución de la descarga de noradrenalina Contracción
β 1	Células yuxtaglomerulares Corazón	Aumento de la secreción Aumento de la fuerza y el ritmo de contracción y de la velocidad de conducción AV nodal
β 2	Músculo liso (vascular, bronquial, gastrointestinal y genitourinario) Músculo estriado Hígado	Relajación Glucogenólisis, captación del potasio Glucogenólisis, gluconeogénesis
β 3	Tejido adiposo	Lipólisis

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1996. México.

EFFECTOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO SOBRE DIVERSOS ÓRGANOS DEL CUERPO

La estimulación simpática tiene efectos excitadores en ciertos órganos, pero inhibitorios en otros. De la misma forma, la estimulación parasimpática excita unos órganos, pero inhibe otros. En la tabla 3, se detalla el efecto de la estimulación de ambos sistemas sobre diversos órganos. ⁽¹³⁾

IMPORTANCIA DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

De lo anterior, se deduce que según el receptor estimulado o bloqueado, así será la respuesta en cuanto a un aumento o descenso de la presión arterial. En la tabla 4, se indica la respuesta que se presenta para cada uno de los receptores, según su localización.

Tabla 3
Efectos de la estimulación simpática y
parasimpática sobre el cuerpo

ORGANO	EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA	EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN PARASIMPÁTICA
Ojo		
*Pupila	Dilatación	Contracción
*Músculo ciliar	Ligera relajación (visión lejana)	Contracción (visión próxima)
Glándulas		
*Nasales *Lagrimalas	Vasoconstricción y secreción escasa	Estimulación de secreción abundante; rica en enzimas en las glándulas secretoras de enzimas.
*Parótidas *Submaxilares		
*Pancréaticas		Sudoración de las palmas de las manos
Glándulas sudoríparas	Sudoración copiosa (colinérgico)	Ninguno
Glándulas apocrinas	Secreción espesa, odorífera	La mayor parte de las veces, pocos o ningún efecto
Vasos sanguíneos	Contracción	
Corazón		
*Miocardio	Aumento de la frecuencia	Disminución de la frecuencia
*Coronarias	Aumento de la fuerza de contracción	Disminución de la fuerza de contracción (especialmente de aurículas)
Pulmones		
*Bronquios	Dilatación	Contracción
*Vasos sanguíneos	Ligera contracción	
Tubo digestivo		
*Luz	Disminución del tono y del peristaltismo	Aumento del tono y del peristaltismo
*Esfínteres	Aumento del tono	Relajación
Hígado	Liberación de la glucosa	Ligero aumento en la síntesis de glucógeno
Vesícula y vías biliares	Relajación	Contracción
Vejiga		
*Detrusor	Relajación ligera	Contracción
*Trigono	Contracción	Relajación
Pene	Eyacuación	Erección
Arteriolas sistémicas		
*Visceras abdominales	Contracción	Ninguno
*Músculos	Contracción (α -adrenérgico)	Ninguno
	Dilatación (β -2 adrenérgico)	
	Dilatación (colinérgico)	
	Contracción	
*Piel	Contracción	Ninguno
Sangre		
*Coagulación	Aumentada	Ninguno
*Glucosa	Aumentada	Ninguno
*Lípidos	Aumentada	Ninguno
Metabolismo basal	Aumentada hasta en un 100%	Ninguno
Actividad mental	Aumentada	Ninguno
Secreción de la médula suprarrenal	Aumentada	Ninguno
Músculos pilorectores	Contracción	Ninguno
Músculo esquelético	Aumento de la glucogenólisis	Ninguno
	Aumento de la fuerza	
Adipositos	Lipólisis	Ninguno

Tabla 4

Respuesta de la estimulación y el bloqueo de los receptores adrenérgicos

Receptor	Localización primaria	Respuesta cuando es estimulado	Respuesta cuando es bloqueado
α -1	Vasos sanguíneos	Vasoconstricción	Vasodilatación
α -2	Neuronas adrenérgicas periféricas	Liberación de norepinefrina	Inhibición de la liberación de la norepinefrina
	Neuronas adrenérgicas centrales	Vasodilatación	Vasoconstricción
β -1	Corazón	Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la fuerza de contracción	Disminución de la frecuencia cardíaca Disminución de la fuerza de contracción
	Riñones	Aumento de secreción de renina	Disminución de la secreción de renina
β -2	Pulmones	Broncodilatación	Broncoespasmo
	Vasos sanguíneos	Vasodilatación	Vasoconstricción
	Páncreas	Aumento de la liberación de insulina	Disminución del metabolismo de la glucosa
	Riñones	Aumento de secreción de la renina	Disminución de la secreción de renina

Fuente: Manual de capacitación. Dilatren. Laboratorios ROCHE. Revisión del CIMED. 2001. San José.

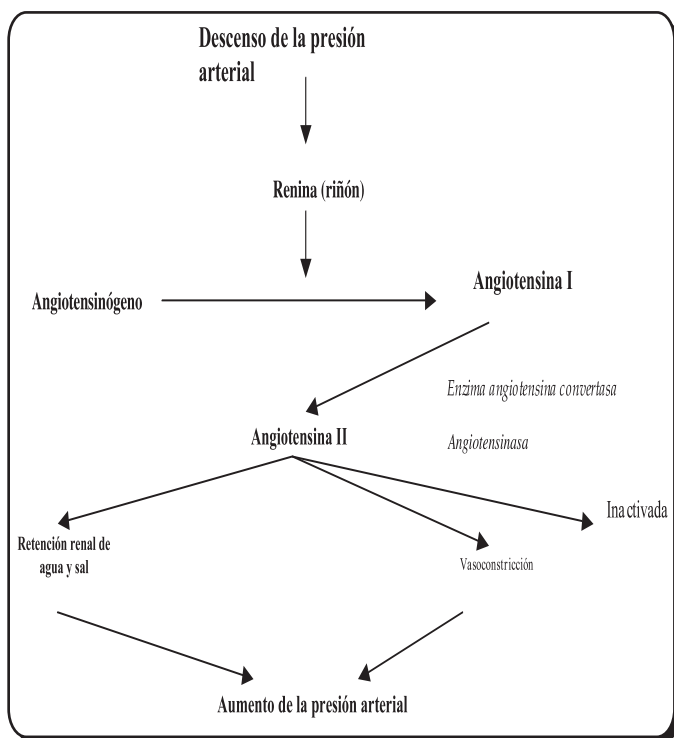
SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema de renina angiotensina posee importancia en la regulación de la presión arterial a largo y a corto plazo. ⁽¹¹⁾

La **renina** es una enzima que actúa sobre el **angiotensinógeno** (sustrato de la renina) para catalizar la formación del decapeptido llamado **angiotensina**, el cual se desdobra mediante la **enzima convertidora de angiotensina (ECA)**, para dar origen al octapeptido **angiotensina II**. ^(11,20,21)

La angiotensina II actúa por medio de diversos mecanismos coordinados, para aumentar la presión arterial, como se observa en la figura 6:

Figura 6
Mecanismo vasoconstrictor de la renina angiotensina de control de la presión arterial



Fuente: Guyton, A; Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997. Filadelfia. EE.UU.

COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

RENINA

El volumen de renina liberado por los riñones es el principal determinante de la tasa de producción de angiotensina II. La renina es sintetizada y almacenada en una forma inactiva denominada prorenina; ⁽¹³⁾ posteriormente es secretada hacia la circulación renal por las células yuxtaglomerulares granulares que yacen en las paredes de las arteriolas eferentes conforme entran en el glomérulo. ⁽¹¹⁾

La renina no es una sustancia vasoactiva, sino que constituye una enzima, una proteasa que ataca un número restringido de sustratos. (13) Su principal sustrato natural es una α -2 globulina llamada angiotensinógeno; la renina rompe el enlace entre los residuos 10 y 11 en el amino terminal de esta proteína para generar angiotensina. (11)

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE RENINA

La secreción de renina a partir de las células yuxtaglomerulares está controlada de manera predominante por tres vías; dos que actúan a nivel local en los riñones y una última que actúa a nivel del sistema nervioso simpático, como se describe a continuación: (11)

- a) Vía de la mácula densa: es el mecanismo intrarrenal que controla la liberación de la renina, que se encuentra adyacente a las células yuxtaglomerulares. Un cambio de la resorción de cloruro de sodio por la mácula densa da como resultado la transmisión de señales químicas hacia las células yuxtaglomerulares cercanas que modifican la secreción de renina: un aumento en el flujo de NaCl a través de la mácula densa inhibe la liberación de la renina; una disminución en ese flujo, aumenta la liberación de la renina. (11)
- b) Vía del barorreceptor intrarrenal: es otro de los mecanismos intrarrenales que controlan la liberación de la renina. Los incrementos y descensos de la presión arterial en los vasos preglomerulares bloquean y estimulan la liberación de la renina. (11)
- c) Vía del receptor β -adrenérgico: esta vía está mediada por la liberación de noradrenalina a partir de terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares: la activación de los β -1-adrenoreceptores sobre las células yuxtaglomerulares aumenta la secreción de renina. (11)

Los incrementos de la secreción de renina aumentan la formación de la angiotensina II, la cual estimula

a los receptores de angiotensina subtipo 1 (AT1) en las células yuxtaglomerulares, para inhibir la liberación de renina. Este sistema de retroalimentación se ha denominado mecanismo de retroalimentación negativa de asa corta. La angiotensina II también incrementa la presión arterial por medio de estímulos de receptores AT1.

Los incrementos de la presión arterial bloquean la liberación de renina por medio de:

- a) una activación de los barorreceptores de presión alta, lo cual reduce el tono simpático renal
- b) un incremento en la presión en los vasos preglomerulares
- c) una reducción de la resorción de NaCl en los túbulos proximales que aumenta la liberación tubular de NaCl hacia la mácula densa.

La inhibición de la liberación de renina debido a incrementos de la presión arterial inducidos por angiotensina II, se ha denominado mecanismo de retroalimentación negativa de asa corta. ⁽¹¹⁾

ANGIOTENSINÓGENO

Es una α -2-globulina abundante que circula en el plasma y constituye el sustrato para la renina. El angiotensinógeno se sintetiza de manera primaria y continua en el hígado. Diversas hormonas estimulan su producción, entre ellas los glucocorticoides, la hormona tiroidea y la misma angiotensina II. ⁽¹¹⁾

ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA)

Es la enzima que se encarga de la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II. También se le llama cininasa II o dipeptidil carboxipeptidasa. ⁽¹¹⁾

ANGIOTENSINA

La angiotensina I se convierte tan rápidamente a angiotensina II que la respuesta farmacológica de cada una de ellas casi es inseparable; sin embargo, está claro

que la angiotensina I presenta menos del 1 por ciento de la potencia de la angiotensina II sobre el músculo liso, corazón y corteza suprarrenal. ⁽¹¹⁾

ANGIOTENSINASAS

Son las peptidasas que participan en la desintegración e inactivación de los péptidos angiotensina. Entre ellas se encuentran las aminopeptidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas. ⁽¹¹⁾

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Los efectos de la angiotensina ocurren por medio de receptores de superficie celular específicos. Actualmente estos se denominan AT1 y AT2. El receptor AT1 tiene que ver con la familia de receptores acoplados a la proteína G, no es así en el caso del AT2. ⁽¹¹⁾

Para 1996 se decía que todos los efectos de la angiotensina II se debían al receptor AT1. ⁽¹¹⁾

FUNCIONES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Cambios moderados en las concentraciones plasmáticas de angiotensina II pueden incrementar, de manera aguda, la presión arterial mediante tres alteraciones importantes: en la resistencia periférica, la función renal alterada y la estructura cardiovascular.

RESISTENCIA PERIFÉRICA ALTERADA

- 1) **Vasoconstricción directa:** la angiotensina II contrae las arteriolas precapilares y en menor grado las vénulas poscapilares, al activar los receptores AT1 localizados en las células del músculo liso vascular. La vasoconstricción directa es más potente en riñones y mucho menor en vasos del cerebro; es aún más débil en los pulmones y en el músculo estriado. ^(11,13)

- 2) **Aumento de la neurotransmisión noradrenérgica periférica, por medio de:**
 - un incremento de la liberación de noradrenalina a partir de las terminales nerviosas simpáticas.
 - una disminución de la recaptura de noradrenalina hacia las terminales nerviosas.
 - un incremento de la capacidad de la respuesta vascular a la noradrenalina. (11)
- 3) **Aumento de la descarga simpática.**
- 4) **Liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal,** que aunque no es de mucha importancia, en pacientes con feocromocitoma sí se han presentado reacciones intensas y peligrosas. (11)

FUNCIÓN RENAL ALTERADA

- 1) **Efecto directo para aumentar la resorción de sodio en el túbulo proximal:** las concentraciones bajas de angiotensina II estimulan el intercambio Na^+/H^+ en los túbulos proximales, lo cual aumenta la resorción de sodio, cloruro y bicarbonato. (11,13)
- 2) **Liberación de aldosterona por parte de la médula suprarrenal:** la angiotensina II incrementa la síntesis de aldosterona y su secreción. De hecho, una de las funciones más importantes de la aldosterona es causar un aumento de la resorción de sodio por los túbulos renales, lo que aumenta así el sodio del líquido extracelular. Esta causa, a su vez, retención de agua, y aumento en el volumen de líquido extracelular y determina secundariamente una elevación a más largo plazo de la presión arterial.
- 3) **Hemodinámica renal alterada:** La reducción del flujo sanguíneo renal atenúa mucho la función excretora de los riñones; la angiotensina II logra disminuir dicho flujo al producir:

- una vasoconstricción renal directa de las arterias eferentes que reduce la presión intraglomerular y tiende a disminuir la tasa de filtración glomerular. (11,13)
- un incremento de la neurotransmisión noradrenérgica en riñones.
- un aumento del tono simpático renal. (11)

ESTRUCTURA CARDIOVASCULAR ALTERADA

Las alteraciones anatomopatológicas de las estructuras cardiovasculares comprenden hipertrofia (aumento de la masa tejida) o remodelamiento (redistribución de masa dentro de una estructura).

1) **Efectos no mediados por factores hemodinámicos:** se cree que la angiotensina II estimula la emigración, proliferación, hipertrofia y/o capacidad sintética de las células del músculo liso vascular, los miocitos cardíacos y/o fibroblastos. Por tanto, se puede decir que los efectos no mediados por factores hemodinámicos son:

- una expresión aumentada de protooncogenes
- un incremento de la producción de factores de crecimiento
- un aumento de la síntesis de proteínas de matriz celular. (11)

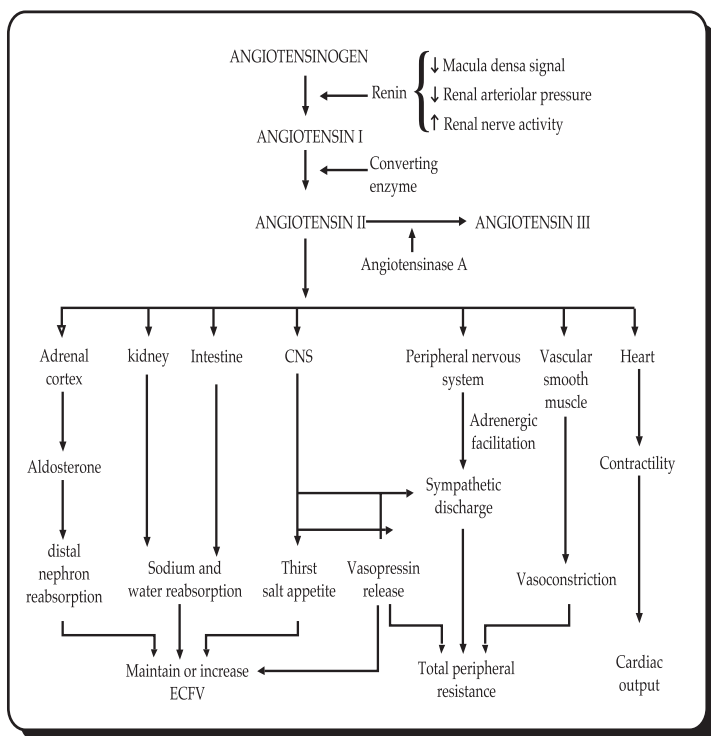
2) **Efectos mediados por factores hemodinámicos:**

- un incremento de la postcarga cardíaca
- un aumento de la tensión de la pared vascular. (11)

Un esquema como el que se presenta en la figura 7, demuestra los diversos sistemas y órganos donde se involucra la angiotensina II y sus respectivos efectos.

Figura 7

Efectos reguladores del eje renina angiotensina sobre diversos órganos

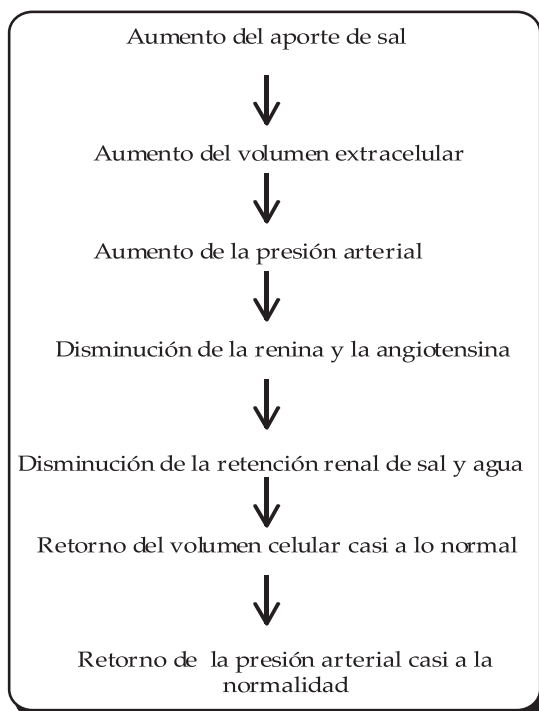


Fuente: Kapplan, N. Clinical hypertension. 1994. 6 edición. William and Wilkins. EE.UU.

CONSUMO DE SAL EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Una de las funciones más importantes del sistema renina angiotensina es permitir que una persona coma una cantidad muy grande o muy pequeña de cloruro de sodio (sal común), sin sufrir grandes variaciones en el volumen de líquido extracelular o en la presión arterial. La figura 8 muestra una serie de reacciones fisiológicas que suceden a un aumento en el aporte de sal en la dieta del individuo.

Figura 8
**Reacciones fisiológicas que acontecen
al aumentar la ingestión de sal**



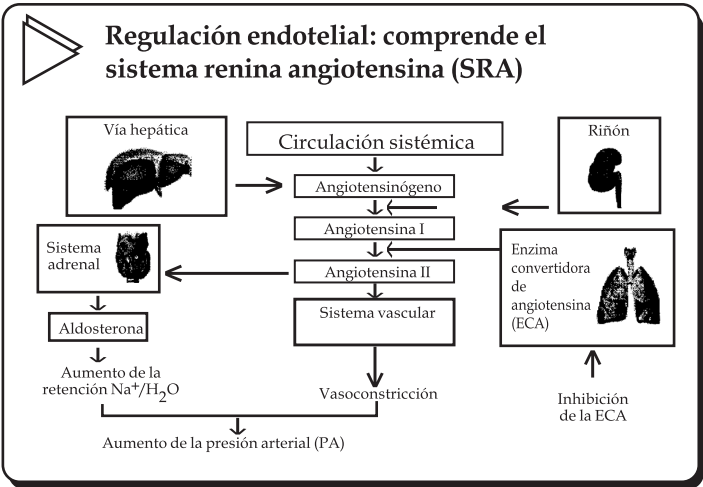
Fuente: Guyton, A; Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997. Philadelphia. EE.UU.

Al aumentar la ingesta de sal, se eleva el volumen extracelular, con lo cual aumenta la presión arterial. Este aumento de la presión causa un incremento en el flujo de sangre a través de los riñones, lo que reduce la tasa de secreción de renina a un nivel muy bajo, con esto se da una disminución en la retención de sal y agua hasta alcanzar casi una normalización del volumen del líquido extracelular y, finalmente, el regreso de la presión arterial a valores casi normales. ⁽¹³⁾

El sistema de renina angiotensina es un mecanismo de retroacción automático que ayuda a mantener la

presión arterial a un nivel normal o casi normal, incluso cuando la ingestión de sal está aumentada. Cuando este sistema es deficiente, los efectos fisiológicos que ocurren son exactamente lo contrario. (13)

Figura 9
Sistema renina angiotensina y su papel en la elevación de la presión arterial



Fuente: Función endotelial, Slide Show. Patrocinado por Accupril, Laboratorios Pfizer. 2000. San José.

PAPEL DE LOS RIÑONES EN LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El sistema renal y de los líquidos corporales de control de la presión arterial es simple: cuando el cuerpo contiene demasiado líquido extracelular, la presión arterial se eleva. La presión ascendente, a su vez, tiene un efecto directo sobre los riñones para que excreten el exceso de líquido extracelular, con el fin de que la presión arterial retorne a la normalidad. (13)

La cantidad total de líquidos corporales y las cantidades de solutos, así como sus concentraciones, se mantienen relativamente constantes en condiciones de equilibrio dinámico, el cual es mantenido en gran parte por los riñones. ⁽¹³⁾

Para mantener la homeostasis, la excreción de agua y electrolitos debe equipararse exactamente al ingreso de estos. El ingreso de agua y de muchos electrolitos suele estar regulado por los hábitos de las comidas y bebidas de cada persona, por lo que es necesario que los riñones acomoden la excreción, de modo que los egresos igualen a los ingresos de las distintas sustancias. Por ejemplo, un ingreso brusco de la cantidad de sodio provoca un aumento en la excreción de este, alrededor de dos a tres días después, hasta que se alcance un equilibrio; sin embargo, durante estos días de adaptación, se produce una retención moderada de sodio que provoca un ligero aumento del líquido extracelular y, por ende, se desencadena una serie de cambios hormonales y respuestas compensatorias que le indican a los riñones que aumenten la excreción de sodio. ⁽¹³⁾

Los aumentos de la presión arterial, aunque sean pequeños, frecuentemente producen elevaciones considerables en la excreción urinaria del sodio y agua, fenómenos que se conocen con el nombre de natriuresis por presión y diuresis por presión. ⁽¹³⁾

Otra consecuencia de la elevación de la presión arterial sobre el aumento de la diuresis es que al subir la presión arterial disminuye el porcentaje de la carga filtrada de sodio y agua que se reabsorbe en los túbulos. Los mecanismos responsables de este efecto se deben en parte al ligero ascenso en la presión hidrostática en los capilares renales. Al aumentar la presión hidrostática del líquido intersticial, se eleva también la difusión retrógrada del sodio hacia la luz tubular, con lo que disminuye la reabsorción final del sodio y agua y

aumenta más el volumen de la diuresis cuando se eleva la presión arterial. Otro factor que contribuye con la diuresis y la natriuresis por presión es la menor formación de angiotensina II. La angiotensina II eleva directamente la reabsorción del sodio en los túbulos y estimula la secreción de aldosterona, por lo que aumenta más la reabsorción de este. Por lo tanto, la disminución de la síntesis de angiotensina II favorece el descenso de la reabsorción de sodio que se produce cuando se eleva la presión arterial. ⁽¹³⁾

ANATOMÍA DEL RIÑÓN

La unidad básica formadora de orina de los riñones es la nefrona, la cual consiste en un aparato de filtración, el glomérulo, conectado a una porción tubular larga que resorbe y condiciona el ultrafiltrado glomerular (figura 10). Cada riñón está compuesto de alrededor de un millón de nefronas. ⁽¹¹⁾

En los capilares glomerulares, una porción del agua del plasma es forzada a través de un filtro, proceso que es conocido como filtración glomerular. Los solutos de pequeño tamaño fluyen con el agua filtrada hacia el espacio urinario (cápsula de Bowman), mientras que la barrera de filtración retiene las macromoléculas. ⁽¹¹⁾

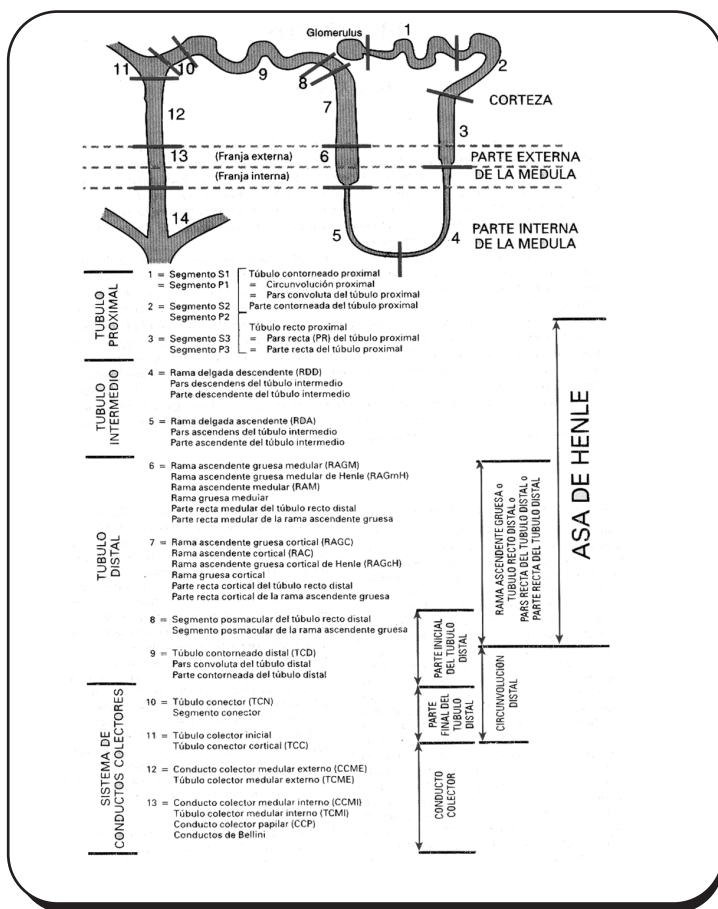
Los riñones están diseñados para filtrar grandes volúmenes de plasma, resorber las sustancias que el organismo debe conservar y secretar aquellas que deben ser eliminadas de este. ⁽¹¹⁾

Los túbulos proximales se encuentran contiguos a la cápsula de Bowman y presentan una trayectoria tortuosa al principio, para terminar en una porción recta que se introduce en la médula renal. En condiciones normales, alrededor del 65 por ciento de los solutos filtrados se resorbe en los túbulos proximales. ⁽¹¹⁾

En la parte exterior de la médula, el túbulo se divide en ramas delgadas, una descendente y otra ascendente, que posteriormente se convierten en una rama ascendente gruesa. Juntos, el túbulo recto proximal, las ramas delgadas ascendentes y descendentes y la rama ascendente gruesa y un segmento posmacular conforman el asa de Henle. La rama delgada descendente es sumamente permeable al agua, pero no lo es tanto al cloruro de sodio (NaCl) y a la urea. Por el contrario, la rama delgada ascendente es permeable a estas dos últimas sustancias, pero impermeable al agua. La rama ascendente gruesa resorbe de manera activa el NaCl , pero es impermeable al agua y a la urea. Alrededor del 25 por ciento de los solutos se resorbe desde el asa de Henle, mayoritariamente en la última rama, que tiene gran capacidad de resorción. ⁽¹¹⁾

La rama ascendente gruesa pasa entre las arteriolas eferente y aferente y hace contacto con la mácula densa, la cual se encuentra localizada estratégicamente para detectar concentraciones de NaCl que salen del asa de Henle. Si la concentración de electrolitos es demasiado grande, la mácula densa envía una señal química a la arteriola aferente de la misma nefrona, lo que provoca que se constriña. Esto a su vez reduce la presión hidrostática en los capilares glomerulares y disminuye la tasa de filtración glomerular. Este mecanismo homeostático sirve para proteger al organismo contra la pérdida de sal y volumen. Además de activar este mecanismo, la mácula densa inhibe la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares adyacentes de la pared de la arteriola aferente. ⁽¹¹⁾

Figura 10
Estructura y anatomía de la nefrona



Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1996. México.

Posterior a la mácula densa se encuentra el túbulo contorneado distal, el cual transporta de manera activa el NaCl y es impermeable al agua. Dado que estas características proporcionan la habilidad para producir orina diluida, la rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal se llaman en conjunto segmento diluyente de

la nefrona. El líquido en el túbulo contorneado distal es hipotónico, independientemente del estado de hidratación. ⁽¹¹⁾

El sistema de conductos colectores es un área de control fino de la composición y volumen del ultrafiltrado. Aquí es donde ocurren los ajustes finales en la composición de electrolitos, proceso regulado por la aldosterona. Además, la permeabilidad al agua, en esta parte de la nefrona, es regulada por la hormona anti-diurética (ADH). ⁽¹¹⁾

Las porciones más distales de los conductos colectores pasan por la médula renal, donde el líquido intersticial es notoriamente hipertónico. En ausencia de ADH, el sistema de conductos colectores es impermeable al agua y se excreta orina diluida. No obstante, en presencia de ADH, el sistema de conductos colectores es permeable al agua, de modo que esta última se resorbe. ⁽¹¹⁾

El movimiento de agua hacia fuera del túbulo está impulsado por el gradiente elevado que hay entre el líquido tubular y el intersticio medular. Posiblemente, el proceso empiece con el transporte activo en la rama gruesa ascendente, que concentra NaCl en el intersticio medular. Debido a que esta porción de la nefrona es impermeable al agua, el transporte activo en la rama ascendente diluye al líquido tubular. Conforme este líquido diluido pasa por el sistema de los conductos colectores, si hay ADH (y solo si la hay), se extrae el agua. Dado que los conductos colectores de la corteza y la porción externa de la médula tienen permeabilidad reducida a la urea, esta última se encuentra concentrada en el líquido tubular; sin embargo, el conducto medular interno es permeable a la urea, de manera que esta se transporta hacia la parte interna de la médula donde queda atrapada. Puesto que la rama delgada descendente es impermeable a la sal y a la urea, la concentración alta de esta última en la médula interna extrae agua desde

la rama delgada descendente y concentra el NaCl en el líquido tubular de ella. A medida que el líquido tubular entra en la rama delgada ascendente, el NaCl se difunde fuera de la rama delgada ascendente permeable a la sal, lo que contribuye a la hipertonicidad del intersticio medular. ⁽¹¹⁾

MECANISMOS GENERALES DEL TRANSPORTE EPITELIAL RENAL

Si ocurre flujo abundante de agua a través de una membrana, las moléculas de soluto se transferirán, por convección, a través de la membrana en un proceso llamado arrastre desolventes. Los solutos con suficiente liposolubilidad también se pueden disolver en la membrana y difundir por ella según el gradiente de concentración, lo que se llama difusión simple. ⁽¹¹⁾ Muchos solutos tienen una liposolubilidad limitada y el transporte depende de proteínas integrales dentro de la membrana celular. En algunos casos, la proteína solamente proporciona una vía de conducción (poro) a través de la cual el soluto puede difundirse de manera pasiva. En otras situaciones, el soluto se puede unir a la proteína integral y debido a un cambio en la conformación de esta, transferirse a través de la membrana celular por un gradiente electroquímico (difusión facilitada o uniporte). Si el soluto debe moverse contra corriente, se requiere transporte activo primario o secundario. ⁽¹¹⁾

Las clases de transporte logrado en un segmento particular de la nefrona dependen principalmente de los transportadores que se encuentren en dicha parte. ⁽¹¹⁾

La Na^+, K^+ -ATPasa (bomba de sodio) hidroliza ATP con el fin de movilizar los iones de sodio hacia los espacios intercelular e intersticial y el movimiento de K^+ hacia la célula. Existen otras ATPasas en las células epiteliales renales, sin embargo, la mayor parte de todo el transporte en los riñones se debe a la abundante provisión de la bomba de sodio en las membranas de las células epiteliales renales. ⁽¹¹⁾

El sodio puede difundirse a través de la membrana luminal por medio de canales de este hacia la célula epitelial por el gradiente electroquímico. Este proceso genera el movimiento del sodio y solutos cotransportados fuera de la luz tubular hacia la célula. La acumulación de Na^+ y otros solutos en el espacio intersticial crea una diferencia en la presión osmótica a través de la célula epitelial, lo que provoca que el agua se mueva hacia los espacios intersticiales, muchas veces acarreado solutos con ella. También se crea una concentración de solutos en el líquido tubular, lo que produce un gradiente de concentración para estas sustancias a través del epitelio. A continuación, los solutos permeables a la membrana se mueven hacia el espacio intercelular, mientras que los que no son solubles permanecen en la luz tubular para ser excretados por la orina, con el volumen de agua correspondiente. ⁽¹¹⁾

La resorción de los iones Cl^- por lo general sigue a la resorción del sodio. ⁽¹¹⁾ Cerca del 80 ó 90 por ciento del potasio filtrado se resorbe en los túbulos proximales y en la rama ascendente gruesa. En contraste, en el túbulo contorneado distal y en los conductos colectores, se secretan volúmenes variables de K^+ . La regulación de la tasa de secreción de K^+ en el sistema de conductos colectores, en particular mediante la aldosterona, permite que la excreción urinaria de potasio se equipare con la ingestión de la dieta. ⁽¹¹⁾

La mayoría de los iones de Ca^{2+} (aproximadamente el 110 por ciento) se resorbe en los túbulos proximales por medio de difusión pasiva. El Ca^{2+} restante es resorbido en los túbulos contorneados distales. ⁽¹¹⁾

El fosfato inorgánico se resorbe en gran parte en los túbulos proximales. Sólo del 20 al 25 por ciento de los iones magnesio se resorbe en los túbulos proximales y solamente el 5 por ciento lo hace por medio del

túbulo contorneado distal y el sistema de conductos colectores. La mayor parte del Mg^{2+} es resorbido en la rama ascendente gruesa. ⁽¹¹⁾

MECANISMOS DE LA FORMACIÓN DE EDEMA Y PARTICIPACIÓN DE LOS DIURÉTICOS

Hay una serie de complejas interrelaciones entre el sistema cardiovascular, los riñones, el sistema nervioso central y los lechos capilares, de modo que las perturbaciones en uno de esos sitios pueden afectar a todos los restantes. ⁽¹¹⁾

Una ley primaria en los riñones es que la excreción del sodio está en función de la presión arterial media, de modo que incrementos pequeños en esta última causan aumentos notorios en la excreción del sodio.

Durante cualquier intervalo, el cambio neto de Na^+ corporal total es simplemente la ingestión de sodio en la dieta menos la tasa de excreción urinaria, menos otras pérdidas (sudoración, pérdidas por heces, vómito). Cuando ocurre balance positivo neto de Na^+ , aumentará la concentración de sodio en el líquido extracelular, lo cual estimula la ingestión de agua (sed) y reduce la salida de agua hacia la orina (por medio de la liberación de ADH). Ocurren cambios opuestos durante un balance negativo neto del Na^+ . Los cambios en la ingestión y salida de agua ajustan la concentración del líquido extracelular hacia lo normal, lo cual expande o contrae el volumen total de él. Este último se encuentra distribuido entre muchos compartimientos corporales; sin embargo, puesto que el volumen de líquido extracelular en el lado arterial de la circulación presuriza el árbol arterial, esta fracción de dicho volumen es lo que determina la presión arterial media y la que es detectada por el sistema cardiovascular y los riñones. ⁽¹¹⁾

Hay tres tipos fundamentales de perturbaciones que contribuyen a la congestión venosa, o a la formación de edema o a ambas:

1. Una reducción de la eliminación del sodio para cualquier presión arterial media. Si todos los factores permanecen constantes, esto incrementaría el sodio corporal total, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial media. El volumen del líquido extracelular adicional se distribuiría en todos los diversos espacios corporales según el estado de la función cardíaca y predispondría a congestión o edema venoso o a ambos. La expansión del volumen extracelular desencadena una serie de fenómenos como sigue: volumen de líquido extracelular expandido → incremento del gasto cardíaco → tono vascular aumentado → incremento de la resistencia periférica total → presión arterial media → natriuresis por presión → reducción del volumen del líquido extracelular y del gasto cardíaco hacia lo normal.
2. Un incremento de la ingestión del sodio en la dieta tendría los mismos efectos que una presión media aumentada y predisposición a congestión o edema venoso.
3. Cualquiera de las alteraciones fisiopatológicas que rigen la distribución del volumen del líquido extracelular entre los diversos compartimientos celulares haría que cantidades anormales de dicho volumen quedaran atrapadas en el sitio, lo que disminuiría el volumen de líquido extracelular detectado que se restituiría a lo normal por los mecanismos anteriores. Por ejemplo, la cirrosis hepática se relaciona con un incremento de la presión hidrostática y el desarrollo de ascitis. La insuficiencia ventricular izquierda, tanto aguda como crónica, aumenta la presión hidrostática en los capilares pulmonares, lo cual origina edema pulmonar. ⁽¹¹⁾

VASOPRESINA Y SU EFECTO EN LA PRESIÓN ARTERIAL

La regulación precisa de la osmolalidad de los líquidos corporales es esencial. Está controlada mediante un

mecanismo homeostático intrincado, finalmente regulado, que opera al ajustar la tasa, tanto de ingestión de agua como de excreción libre de solutos por los riñones; es decir, equilibrio de agua. Las anormalidades de este sistema homeostático se originan de enfermedades genéticas, trastornos adquiridos o fármacos y pueden dar como resultado desviaciones graves de la osmolalidad plasmática que ponen en peligro la vida. ⁽¹¹⁾

El mecanismo antidiurético de los seres humanos comprende dos componentes anatómicos:

1. Sistema nervioso central, para la síntesis, transporte, almacenamiento y liberación de vasopresina. El componente de este mecanismo se denomina sistema hipotálamo-neurohipófisis. ⁽¹¹⁾
2. Sistema renal de conductos colectores, compuesto de células epiteliales, que muestra respuesta a la vasopresina al aumentar su permeabilidad al agua. ⁽¹¹⁾

La arginina vasopresina u hormona antidiurética en los seres humanos es la principal hormona comprendida en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. ⁽¹¹⁾

DEFINICIÓN

La vasopresina u hormona antidiurética es la hormona que disminuye la producción de orina y aumenta la reabsorción de agua en los túbulos renales. Es segregada por células del hipotálamo y almacenada en el lóbulo posterior de la hipófisis. ⁽¹⁵⁾

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

El principal estímulo fisiológico para la secreción de vasopresina es un incremento de la osmolalidad plasmática. La hipovolemia/hipotensión grave también constituye un estímulo potente para la liberación de

vasopresina. Además, el dolor, las náuseas y la hipoxia pueden provocar la secreción de vasopresina. ⁽¹¹⁾

Otras fuentes bibliográficas reportan que la liberación de la hormona antidiurética se da en respuesta a una disminución del volumen circulatorio, al aumento en la concentración de sodio, o por el dolor, el estrés o la acción de ciertos fármacos. ⁽¹⁵⁾

La acetilcolina, metacolina, nicotina, las grandes dosis de barbitúricos, anestésicos, adrenalina y nora-drenalina, estimulan la secreción de vasopresina. El etanol y la fenitoína inhiben su producción. ⁽¹⁵⁾

EFFECTOS DE LA VASOPRESINA SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La vasopresina es un vasoconstrictor potente y puede afectar a los vasos de resistencia en toda la circulación. El músculo liso vascular en piel, músculo estriado, grasa, páncreas y tiroides parecen ser más sensibles a su acción; también ocurre vasoconstricción importante en el tubo digestivo, coronarias y cerebro. ⁽¹¹⁾

Muchos datos provenientes de experimentos en animales apoyan la conclusión de que la vasopresina ayuda a conservar la presión arterial durante episodios de hipovolemia/hipotensión graves.

Los efectos de la vasopresina sobre el corazón (reducción del gasto y de la frecuencia cardíaca) son, en gran parte, indirectos y dependen de vasoconstricción coronaria, disminución del flujo sanguíneo coronario y alteraciones del tono vagal y simpático. ⁽¹¹⁾

La hormona antidiurética puede provocar la contracción de la musculatura lisa del tubo digestivo y de los vasos, especialmente de los capilares, arteriolas y vénulas. ⁽¹⁵⁾

PRESIÓN ARTERIAL REGULADA POR EL CALCIO

El calcio es el mineral más abundante dentro del cuerpo humano. Del total de los depósitos en el cuerpo, el 99 por ciento se encuentran en huesos y dientes, mientras que el uno por ciento remanente participa en una serie de procesos fisiológicos. ⁽¹⁴⁾

El calcio es un mineral esencial para el mantenimiento y desarrollo de los huesos, en donde existe en forma de hidroxapatita, un compuesto cristalino de carbonato y fosfato de calcio. Además, cumple un importante papel fisiológico: ayuda en el acoplamiento en la excitación y contracción en células musculares, genera potenciales transmembranas en las células marcapasos del corazón y en las fibras conductoras y activa factores de la coagulación y de las proteínas intracelulares que están involucradas en las reacciones del metabolismo. Actúa en la transmisión de impulsos en las fibras nerviosas. ⁽¹⁴⁾

La necesidad de una suplementación de calcio es mayor durante los períodos de desarrollo o crecimiento, incluidos la niñez y el embarazo, o en casos donde se pierden grandes cantidades, como por ejemplo durante la lactancia. ⁽¹⁴⁾

Debido a su importante papel dentro de la homeostasis ósea, juega un rol especial en la prevención de enfermedades óseas tales como la osteoporosis. Además, es importante para el mantenimiento de una buena función cardíaca. ⁽¹⁴⁾

PAPEL DEL CALCIO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se han encontrado concentraciones de calcio aumentadas en el citosol de las células vasculares del

músculo liso, las cuales son responsables de la contractilidad aumentada en la hipertensión; dichas alteraciones en la unión del calcio y la salida de este, pueden ser centrales en el desarrollo de la hipertensión: ⁽¹⁶⁾

a. **Disminución en la unión del calcio**

Una disminución en la unión del calcio a la membrana celular ha demostrado una desestabilización de la membrana, lo cual conduce a una entrada mayor y más rápida del calcio y, por tanto, a la contracción del músculo liso. ⁽¹⁶⁾

b. **Disminución de la salida**

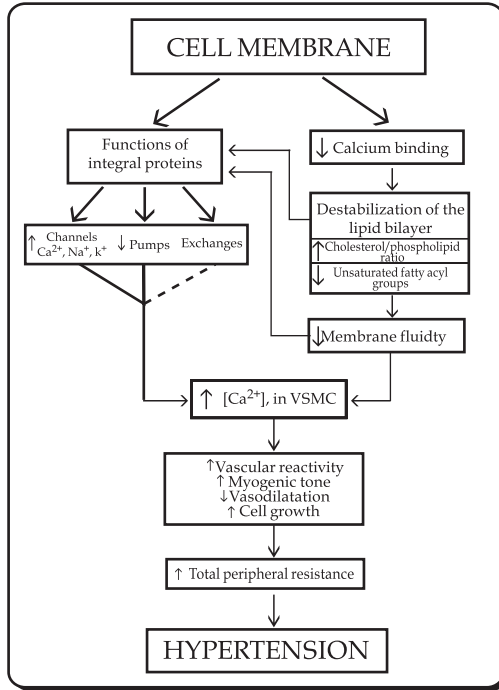
Se han asociado con la hipertensión defectos en los dos mecanismos involucrados en la salida del calcio: la bomba de calcio y la del intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$. También se asocian con la hipertensión arterial, alteraciones en los procesos dinámicos de la liberación y el secuestro del calcio libre entre el citosol y el retículo endoplasmático y la mitocondria. ⁽¹⁶⁾

Blaustein ha demostrado que un pequeño aumento del 5 por ciento en el sodio intracelular, vía inhibición de la bomba de sodio, puede inhibir el intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ lo suficiente para elevar el calcio intracelular, lo cual puede aumentar el tono del músculo liso hasta en un 50 por ciento. ⁽¹⁶⁾

En la figura 11, se muestran los efectos del calcio en el control de la presión arterial, en la membrana celular, donde la disminución de la unión del calcio a ella, lleva a un aumento en la concentración del calcio en las células musculares lisas. Esto aumenta la reactividad vascular, el tono miogénico, el crecimiento celular y disminuye la vasodilatación, lo cual, a su vez, aumenta la resistencia periférica total y subsecuentemente la presión arterial. ⁽¹⁶⁾

Figura 11

Relación entre la membrana celular y los niveles de calcio en el control de la presión arterial



Fuente: Kapplan, N. Clinical hypertension. 1994. 6 edición. William and Wilkins. EE.UU.

BARORRECEPTORES Y QUIMIORRECEPTORES: MECANISMOS REFLEJOS

BARORRECEPTORES

Son terminaciones nerviosas sensibles a la presión, situadas en la pared de la aurícula cardiaca, vena cava, arco aórtico y seno carotídeo. (15)

Los barorreceptores están situados en las paredes de las arterias y se estimulan cuando estas se distienden. Existen unos pocos en las paredes de las arterias grandes

de las regiones del tórax y del cuello, sin embargo, son extremadamente abundantes en la pared de la arteria carótida interna y en la pared del cayado aórtico. ⁽¹³⁾

Los barorreceptores constituyen el mecanismo más conocido de control de la presión arterial; una elevación de la presión arterial distiende los barorreceptores y les hace transmitir señales al interior del sistema nervioso central, con lo que se envían señales de retroalimentación de nuevo a la circulación, a través del sistema nervioso autónomo, para reducir la presión arterial hacia el nivel normal. ⁽¹³⁾

Los barorreceptores responden de forma extremadamente rápida a las variaciones de la presión arterial: de hecho, la frecuencia de los impulsos aumenta durante la sístole y disminuye de nuevo en la diástole. Además, los barorreceptores responden mucho más a una presión que cambia rápidamente que a una presión estacionaria. ⁽¹³⁾

Una vez que las señales de los barorreceptores han penetrado en el bulbo, señales secundarias terminan por inhibir el centro vasoconstrictor del bulbo y excitan el centro vagal. Los efectos netos que se tendrían serían:

- a. vasodilatación de las venas y las arteriolas por todo el sistema circulatorio periférico.
- b. disminución de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción cardíaca. ⁽¹³⁾

Por lo tanto, la excitación de los barorreceptores por la presión en las arterias causa el descenso reflejo de la presión arterial, por una disminución de la resistencia periférica y una disminución del gasto cardíaco. A la inversa, una presión baja ejerce efectos opuestos y hace que se eleve de nuevo la presión hacia la normalidad. ⁽¹³⁾

LOS BARORRECEPTORES Y LOS CAMBIOS DE POSTURA Y PRESIÓN DURANTE EL DÍA

La capacidad de los barorreceptores de mantener una presión arterial relativamente constante es de importancia cuando una persona se pone en pie tras haber estado en posición horizontal o acostado. El solo hecho de levantarse hace que la presión arterial de la cabeza y de la parte superior del cuerpo tienda a disminuir, lo cual puede llevar a la pérdida del conocimiento. ⁽¹³⁾

Esta pérdida de presión en los barorreceptores desencadena un reflejo inmediato que da lugar a una fuerte descarga simpática por todo el cuerpo, lo que logra así minimizar el descenso de la presión en la cabeza y en la parte superior del cuerpo. ⁽¹³⁾

RELEVANCIA DE LOS BARORRECEPTORES EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Probablemente el sistema de control de los barorreceptores tiene poca o ninguna importancia en la regulación a largo plazo de la presión arterial, pues estos receptores se reajustan en uno o dos días, a cualquier nivel de presión al que están expuestos. ⁽¹³⁾

QUIMIORRECEPTORES

En estrecha relación con el sistema de control de la presión de los barorreceptores, está un reflejo quimiorreceptor que opera de una manera parecida a los expuestos anteriormente. ⁽¹³⁾

Los quimiorreceptores son células quimiosensibles: sensibles a la falta de oxígeno, al exceso de dióxido de carbono o al exceso de hidrogeniones. Están localizados en varios órganos pequeños, de 1 a 2 milímetros de tamaño: dos cuerpos carotídeos cada uno de los cuales está situado en la bifurcación de la carótida común de un lado y cuerpos aórticos contiguos a la aorta. ⁽¹³⁾

Los quimiorreceptores excitan fibras nerviosas que, junto con las fibras barorreceptoras, pasan a través

de los nervios de Hering y de los vagos, al centro vasomotor. Cada cuerpo carotídeo está irrigado por un abundante flujo sanguíneo a través de una pequeña arteria nutricia, de forma que los quimiorreceptores están en contacto permanente con la sangre arterial. ⁽¹³⁾

Siempre que la presión cae por debajo de un nivel crítico, se estimulan los quimiorreceptores debido a que disminuye el flujo a los cuerpos pues cae la disponibilidad de oxígeno y se forma un exceso de dióxido de carbono e hidrogeniones que no son eliminados por la lentitud del flujo sanguíneo. ⁽¹³⁾

Las señales transmitidas por los quimiorreceptores al centro vasomotor lo excitan y este eleva la presión arterial. Este reflejo ayuda a que la presión arterial se tienda a normalizar, siempre que desciende demasiado. ⁽¹³⁾

RELEVANCIA DE LOS QUIMIORRECEPTORES EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El reflejo quimiorreceptor no es un controlador potente de la presión en el rango normal de esta, debido a que los quimiorreceptores no se estimulan en gran cantidad por las variaciones de presión, hasta que esta no caiga a valores por debajo de 80 mm de Hg. ⁽¹³⁾

ENDOTELIO Y FACTORES DERIVADOS DEL ENDOTELIO

Se define endotelio como la capa de células epiteliales escamosas derivadas del mesodermo, que recubre el corazón, los vasos sanguíneos y linfáticos y las cavidades serosas. Esta capa está muy vascularizada y cicatriza rápidamente. ⁽¹⁵⁾

Se dice que el endotelio mantiene la salud vascular, pues mantiene un equilibrio entre los siguientes factores: ⁽¹⁸⁾

- a) Dilatación y contracción
- b) Inhibición y promoción del crecimiento
- c) Antitrombótico y protrombótico
- d) Antiinflamación y proinflamación
- e) Antioxidación y prooxidación

De hecho, dentro de lo que se consideran causas y consecuencias de la disfunción, se encuentran:

- insuficiencia cardíaca
- hipertensión arterial
- diabetes mellitus
- hiperhomocisteinemia
- hiperlipidemia
- respuesta inmune
- aterosclerosis
- vasoespasma coronario y cerebral
- daño por reperfusión
- reoclusión
- hipertensión
- enfermedad arterial periférica
- enfermedad antiinflamatoria

Cuando se está ante una disfunción del endotelio, esto provoca vasoconstricción, un aumento a la adhesión de plaquetas y leucocitos, así como la migración y proliferación de células del músculo liso; además, se presenta un incremento en la deposición de lípidos todo lo cual, a largo plazo, lleva a cuadros de aterosclerosis y, posteriormente, a hipertensión arterial. ⁽¹⁸⁾

Muy ligado al sistema endotelial está también lo que es el eje de renina angiotensina, el cual como se citó anteriormente, tiene como principal mediador a la angiotensina II, la cual en el sistema vascular va a producir una vasoconstricción y en el sistema adrenal va a provocar un aumento en la secreción de aldosterona, factores que degeneran en un aumento de la presión arterial. ⁽¹⁸⁾

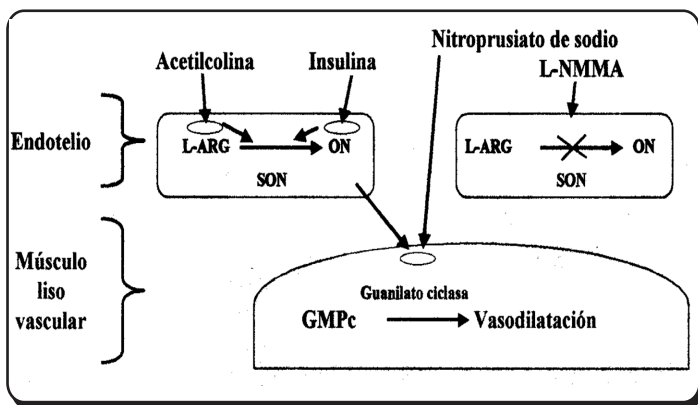
FACTOR DERIVADO DEL ENDOTELIO

En 1980, Furchgtt y Zawadzki reportaron que se necesitaba un endotelio intacto para que la acetilcolina indujera vasodilatación, lo cual normalmente estimula la liberación de sustancias que causan la relajación de los músculos lisos. ⁽¹⁶⁾

Siete años después, Palmer et al identificaron que el factor de relajación derivado del endotelio es el óxido nítrico (NO) y desde ese entonces se han evaluado sus funciones, una de ellas la vasodilatación. ⁽¹⁶⁾

El óxido nítrico se sintetiza a partir de la L-arginina en el endotelio, para luego actuar como catalizador de la enzima guanilato ciclasa, a nivel del músculo liso vascular, y promover la formación del GMP cíclico, el cual va a ser el responsable de la vasodilatación (figura 12).

Figura 12
Papel del NO en la vasodilatación



Fuente: Función endotelial, Slide Show. Patrocinado por Accupril, Laboratorios Pfizer. 2000.

ANORMALIDADES EN LA HIPERTENSIÓN

Los pacientes hipertensos tienen una reducida respuesta vasodilatadora a varios estímulos de la relajación

La inhibición de la síntesis del NO, por medio de la nitro-L-arginina (la cual inhibe la óxido nítrico sintasa), ha producido hipertensión en modelos animales. (16)

Figura 13
Diagrama de los factores derivados
del endotelio



Ir al Índice

CAPÍTULO III

Generalidades del tratamiento de la hipertensión arterial

TRATAMIENTO INICIAL

JNC-VI: Sixth Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure;

Syst- Eur: Estudio Systolic Hypertension in Europe;

Syst-China: Systolic Hypertension in China.

OMS-ISH: Organización Mundial de la Salud-International Society of Hypertension.

HOT: Estudio Hypertension Optimal Treatment.

PAS: Presión arterial sistólica.

PAD: Presión arterial diastólica.

PA: Presión arterial;

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

BCC: Bloqueador del Canal de Calcio.

ASPECTOS GENERALES

Actualmente la farmacoterapia antihipertensiva pretende la individualización del tratamiento; sin embargo, el creciente número de ensayos clínicos (al que se tiene poco acceso) y la gran cantidad de medicamentos disponibles en el mercado dificultan la elección del tratamiento más adecuado. Con el fin de resolver esta disyuntiva, las últimas publicaciones de JNC-VI y OMS-ISH coinciden en varios puntos: ⁽²⁹⁾

1. Las metas en el tratamiento de la hipertensión definidas por la OMS- ISH para 1999 son las siguientes: ⁽²⁹⁾

- Obtener una reducción máxima en el riesgo cardiovascular.
- Obtener la reducción máxima tolerable en la presión sanguínea.
- Mantener la presión sistólica < 130 mmHg y la presión diastólica < 85 mmHg.

2. Los fármacos de primera elección según la guía emitida por la OMS/ISH, son los siguientes: ⁽²⁹⁾

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Bloqueadores del receptor AT_1
- Bloqueadores de los canales de calcio
- α - bloqueadores
- β -bloqueadores
- Diuréticos

En este sentido las recomendaciones de la JNC-VI son más conservadoras, pues solo incluyen a los diuréticos, β -bloqueadores y bloqueadores del canal de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada. Este último grupo terapéutico tiene la restricción de ser utilizado en adultos mayores hipertensos con hipertensión sistólica aislada, lo cual se sustenta en los hallazgos del Syst.-Eur, Syst.-China y el HOT. Estudios más recientes como el CAPPP (Captopril Prevention Project) y el estudio sueco (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 [STOP-Hypertension-2]) en pacientes mayores con hipertensión tipo 2 mostraron que las nuevas terapias, como los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los canales de calcio, también previenen las complicaciones cardiovasculares en la misma medida que los diuréticos y β -bloqueadores. Además estudios como el NORDIL (Nordic Diltiazem) y el INSIGHT (International Study of Nifedipine

GITS in Hypertension Treatment) refuerzan el uso de los bloqueadores de calcio en el tratamiento de la hipertensión, se incluyen aquellos casos de pacientes diabéticos hipertensos, y demuestran un excelente perfil de seguridad para este tipo de fármacos. ⁽²⁹⁾

OBJETIVO DE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA

De acuerdo con el informe emitido por la OMS-ISH en 1999, el objetivo del tratamiento es conseguir y mantener una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg en ancianos y una PAS < 130 y una PAD < 85 mmHg en personas jóvenes, de mediana edad y diabéticas. Los objetivos basados en las mediciones fuera de la consulta médica deben ser menores que los basados en las lecturas durante esta: 10-15 mmHg para la PAS y 5-10 mmHg para la PAD. ⁽²⁵⁾

En personas de edad avanzada, con hipertensión predominantemente sistólica, una presión sistólica menor de 160 mmHg puede ser un punto terminal aceptable si no puede lograrse una reducción adicional sin efectos adversos inaceptables; sin embargo, es posible lograr una reducción importante de la morbilidad relacionada con la hipertensión, al disminuir la presión arterial, aun si no se logran estos objetivos terapéuticos. En consecuencia, en algunas personas es probable que sea necesario un vínculo entre la presión arterial planeada y un régimen terapéutico que se tolere adecuadamente.

Algunos datos indican que puede incrementarse el riesgo de infarto del miocardio y muerte súbita cuando la presión diastólica disminuye por debajo de 80 a 85 mmHg. ⁽²⁰⁾ El objetivo de la disminución de la presión sanguínea varía de acuerdo con el daño a órgano blanco y la enfermedad cardiovascular. La siguiente tabla describe el objetivo en la disminución de la presión arterial:

Tabla 5
Objetivo en la disminución de presión

Estadio	Nivel de presión arterial (mm Hg)
Todos los estadios	<140/90
Diabetes mellitus	<130/85
Insuficiencia renal	<130/85
Proteinuria	<125/75
Falla cardíaca congestiva	<120/80
Emergencia hipertensiva	Reducción de la P.A. a menos del 25 % en las primeras dos horas. 160/100 en 2-6 horas

Fuente: Charlton, R.; Kakaaza, H.; Milne, F; et al. Hypertension clinical guideline. 2000. S Afri Med J. 2001.

Prácticamente todo paciente con una PAD superior a 90 mmHg o cualquier paciente de más de 65 años de edad con una PAS de más de 160 mmHg es un candidato a estudios diagnósticos y posterior tratamiento. Además, con un determinado nivel de presión arterial, el riesgo final de desarrollar una complicación vascular hipertensiva es mayor en los varones que en las mujeres y mayor en los jóvenes que en los individuos de más edad.

TERAPÉUTICA NO FARMACOLÓGICA

Todos los pacientes con valores de la presión arterial altos normales o elevados, aquellos con historia familiar de complicaciones cardiovasculares de hipertensión y los que tienen varios factores de riesgo coronario, deben recibir educación sobre las medidas no farmacológicas para disminuir la presión arterial, sobre todo

aquellas que implican un cambio en el estilo de vida. Las medidas de valor comprobado, pero moderado, incluyen la disminución del peso corporal, del consumo de alcohol y, en algunos pacientes, de la ingestión de sal. En los pacientes sedentarios debe motivarse el aumento de la actividad física, sin incluir ejercicios extenuantes, tanto para estos pacientes como para los que ya acostumbran a realizar algún tipo de actividad. ⁽²⁰⁾

MODIFICACIÓN EN EL ESTILO DE VIDA

El primer paso en el tratamiento de la hipertensión es la modificación del estilo de vida, lo que también puede reducir otros factores de riesgo, con escaso costo y con un riesgo mínimo. Aunque dichas modificaciones no consigan controlar la hipertensión por sí mismas, pueden reducir tanto el número, como la dosis de las medicaciones hipotensoras necesarias para el tratamiento; no obstante, la puesta en marcha de los cambios en el estilo de vida no debe retrasar el inicio de un régimen farmacológico hipotensor eficaz en las personas con alto riesgo. ⁽²⁵⁾

Todas las personas que padecen de hipertensión deben tomar en cuenta que deben efectuar cambios apropiados en su estilo de vida. Las medidas generales comprenden: ^(20,24,25,27,30)

- Reducción de peso en pacientes con sobrepeso (IMC 25). (Se recomienda disminuir al menos 4,5 kg).
- Disminución del consumo de sal.
- Incremento o bien mantenimiento en el consumo de potasio (aproximadamente 90 mmol/día).
- Mantenimiento del consumo de calcio y magnesio.
- Reducción del consumo de alcohol.
- Seguimiento de una dieta balanceada: alta en fruta fresca y vegetales, fibra y carbohidratos sin refinar; baja en productos grasos y grasas saturadas.
- Práctica regular de ejercicio aeróbico moderado.

- Dejar de fumar. Reducción del consumo de tabaco.
- Alivio de la tensión.

RESTRICCIÓN DIETÉTICA

El tratamiento dietético se basa en tres aspectos: ^(20,24)

- Debido a la eficacia comprobada de la restricción de sodio y de la disminución de volumen sobre la presión arterial, se ha demostrado que una restricción ligera de sodio, potencia de manera significativa la eficacia de casi todos los agentes de medicamentos antihipertensivos, permite el control con dosis más bajas de medicamentos, con lo que se reducen los efectos colaterales. Por tanto, se recomienda una ligera restricción dietética que se logra al no agregar sal a los alimentos que se preparan normalmente.
- La restricción calórica está indicada de forma urgente en los pacientes con sobrepeso.
- La restricción dietética del colesterol y grasas saturadas disminuirá la incidencia de las complicaciones ateroscleróticas.

A su vez, las restricciones dietéticas pueden facilitar el control de la diabetes mellitus, la obesidad y las alteraciones lipídicas en sangre. ⁽¹⁹⁾

EJERCICIO

Está indicado el ejercicio regular, dentro de los límites del estado cardiovascular del paciente (óptimo 45 a 60 minutos de actividad moderada, por ejemplo). El ejercicio no es sólo útil para controlar el peso, sino que existen datos de que el buen estado físico, por sí mismo, puede lograr una disminución de la presión arterial. Los ejercicios isotónicos, como la natación, son mejores y más recomendados que los isométricos (levantamiento de pesas). ⁽²⁴⁾

SUSTANCIAS NOCIVAS

Se recomienda una ingestión limitada de alcohol, que comprende: ⁽²⁰⁾

- no más de 30 ml de etanol para los hombres o de 15 ml
- para las mujeres o individuos de bajo peso
- no más de 720 ml de cerveza
- no más de 300 ml de vino
- no más de 60 ml de whisky

Sustancias que afectan en menor medida la presión sanguínea son el cigarrillo, la cafeína y ciertos tipos de medicamentos (ejemplo de ello son los antiinflamatorios no esteroideos o AINE'S). Freestone y Ramsay demostraron en un estudio que el consumo equivalente a dos cigarrillos y dos tazas de café al día incide en un aumento promedio de 16 y 9 mmHg de la presión sanguínea sistólica y diastólica, respectivamente. Por otro lado, se observó una elevación significativa en los niveles de presión sistólica (7 mmHg) y diastólica (6 mmHg) con el uso de ibuprofeno. ^(28,36)

TENSIÓN

Aunque es imposible separar al paciente hipertenso de todo el estrés externo e interno, se le debe recomendar evitar las tensiones innecesarias. Se ha demostrado que las técnicas de relajación también pueden disminuir la presión arterial. ⁽²⁴⁾

EDUCACIÓN AL PACIENTE

El paciente, como parte importante de este proceso junto con el equipo médico, debe estar en la capacidad de identificar los objetivos del tratamiento, detectar y manejar los problemas de la terapia (como costo o efectos adversos) y tener la voluntad de involucrarse en una relación de variable duración con dicho equipo con el fin de alcanzar su presión arterial objetivo. ⁽²⁸⁾

Varios aspectos pueden contribuir al cumplimiento de los pacientes con su medicación antihipertensiva y alcanzar la disminución de la presión arterial a valores

menores a 140/90 mmHg. En primer lugar, el número de píldoras requeridas puede incidir en el cumplimiento, en el entendido de que a menor número de píldoras se provee un mayor cumplimiento. Este hecho puede ser consecuencia de una terapia combinada racional (dos medicamentos antihipertensivos en una sola píldora) la cual ha demostrado que no sólo incrementa la adherencia al tratamiento, sino que es coherente con el número de drogas requeridas para el control de la presión en el paciente hipertenso promedio. ⁽²⁸⁾

Otra técnica que incrementa la adherencia del paciente al tratamiento y el control de su presión es la frecuencia de las visitas que realiza al consultorio médico; algunos estudios demuestran que visitas frecuentes (al menos cada tres meses) y un control o medición constante adecuada de la presión arterial son esenciales en el alcance de la presión óptima; sin embargo, el costo asociado a la visita médica ha hecho cada vez más popular la monitorización ambulatoria de la presión arterial, la cual es de gran ayuda, si se toma en cuenta que provee información importante acerca de los niveles de presión sanguínea, efectos adversos y curso de la terapia antihipertensiva. ⁽²⁸⁾

El propósito de la educación al paciente consiste en hacerle tomar conciencia sobre su condición, pero más allá de ello, desarrollar un cambio de actitud con el fin de que participe en un cuidado hipertensivo de buena calidad. ⁽³⁰⁾

El paciente debe: ⁽³⁰⁾

- Entender tanto su enfermedad como las consecuencias que podrían presentarse si no es tratada de forma adecuada. Es importante que los familiares se involucren en el proceso.
- Debe recibirse motivación, mantener una actitud positiva para alcanzar las metas terapéuticas e información

sobre la necesidad de adicionar drogas efectivas en la dosis suficiente para alcanzar las metas de la terapia.

- Informar a alguna autoridad médica acerca de su padecimiento y del tratamiento que utiliza.

Por su parte, el personal sanitario debe:

- Alentar a los pacientes a solicitar la toma de presión en cada visita.
- Informar a los pacientes acerca del nombre y las dosis de los medicamentos prescritos, la frecuencia de la dosificación y la necesidad de su uso de por vida.
- Informar al paciente acerca de la lectura de presión sanguínea, los riesgos cardiovasculares envueltos y si la presión se encuentra controlada o no
- Advertir de los diversos efectos secundarios y ajustar la terapia para su prevención, aminoramiento o alivio.
- Alentar al paciente a realizar los cambios pertinentes en su estilo de vida.

TERAPÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA

Factores a tomar en cuenta en el inicio de la terapia

PACIENTE

La elección del fármaco inicial debe guiarse por la edad y características étnicas del paciente, así como por las enfermedades o cuadros coexistentes que puedan representar una contraindicación para ciertos fármacos o bien la indicación especial de ciertos fármacos. ⁽¹⁹⁾

La decisión en el inicio del tratamiento farmacológico debe basarse mayormente en la evaluación del riesgo cardiovascular global, en vez de la presión arterial aislada. Los factores que influyen desfavorablemente en el pronóstico de la hipertensión arterial crónica y que, por tanto, determinan el umbral para la terapéutica farmacológica, son los siguientes: ⁽²⁰⁾

- El valor de las presiones diastólica y, especialmente, sistólica
- Antecedentes familiares de complicaciones relacionadas con la hipertensión
- Sexo masculino
- Inicio en edad temprana
- Raza negra
- Presencia de factores de riesgo adicionales de arteriopatía coronaria
- Cardiopatía, enfermedad cerebrovascular o diabetes concomitantes
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Disfunción renal

La presión arterial debe ser evaluada y registrada por un período mayor a dos meses; si esta se presenta por encima de los valores normales o indica hipertensión estadio I, se encuentra dentro del criterio para ser controlada. ⁽³⁰⁾

FÁRMACO

Un antihipertensivo ideal sería eficaz como agente único o combinado con otros agentes, en toda clase de pacientes; debería disminuir la presión arterial por un mecanismo fisiológico; reduciría la morbi mortalidad; debería carecer de toxicidad a largo plazo o efectos secundarios desagradables que afecten el estilo de vida de los pacientes; que sea de fácil esquema dosificación, que no requiera etapas de ajuste de dosis y que posea un costo moderado. ⁽²⁰⁾

La finalidad del tratamiento farmacológico es el empleo de los agentes antihipertensores, ya sea solos o en combinación, para que los niveles de presión arterial vuelvan a niveles normales con el mínimo de efectos colaterales. Para ello se toman en cuenta la eficacia, inocuidad, efectos sobre la calidad de vida, cumplimiento terapéutico, facilidad de administración y costo. ⁽²⁴⁾

Estudios recientes demuestran que uno de los mitos de la terapia antihipertensiva es que la mayoría de los pacientes se controla con un único agente. Estudios realizados por el HOT y el Syst-Eur demostraron que, a lo sumo, la mitad de los pacientes alcanza la presión arterial objetivo con un único fármaco, por consiguiente al menos la mitad de los pacientes hipertensos requerirá dos o más agentes con el fin de controlar su hipertensión. ⁽²⁸⁾

A continuación se describen algunas de las combinaciones farmacológicas más eficaces: ⁽²⁵⁾

- Diurético + β -bloqueador
- Diurético + IECA
- Antagonista de canal de calcio (dihidropiridínico) + β -bloqueador
- Antagonista de canal de calcio + IECA
- α -bloqueador + β -bloqueador

PAUTAS EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIHIPERTENSIVO

Se debe comenzar con la dosis mínima para reducir al mínimo los efectos adversos. De existir buena respuesta y buena tolerancia al tratamiento, pero con un control inadecuado de la presión arterial, es razonable aumentar la dosis. ⁽²⁵⁾

La disminución en promedio que provoca una única droga es cerca de 10/5 mmHg en la presión arterial. ⁽²⁷⁾

Se deben emplear combinaciones adecuadas de fármacos. El empleo de varios fármacos a bajas dosis reduce al mínimo los efectos secundarios. Las combinaciones fijas, a dosis bajas, pueden tener ventajas. ⁽²⁵⁾

Se deben utilizar fármacos de acción prolongada que ofrezcan eficacia durante 24 horas, que se administran una vez al día, para mejorar el cumplimiento del tratamiento y reducir la variabilidad de la presión arterial. ⁽²⁵⁾

Los pacientes inician la terapia con algún diurético o un bloqueador- β , los que se consideran agentes de primera línea en la mayoría de los pacientes; sin embargo, debe existir una flexibilidad considerable para el tratamiento individualizado. (19,20,25)

Si el fármaco inicial es ineficaz o produce efectos adversos intolerables, puede ser sustituido por otro tratamiento (monoterapia secuencial). Alternativamente, si el fármaco original es sólo parcialmente eficaz pero bien tolerado, la dosis puede aumentarse o puede añadirse un segundo fármaco que debe pertenecer a un grupo terapéutico distinto (asistencia escalonada). (19,25)

Pueden invertirse de uno a tres meses en la búsqueda del nivel tensional adecuado con pruebas de dosis para el primer fármaco elegido. Si estos fármacos son ineficaces, las clases alternativas adecuadas para el tratamiento inicial son los antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores α_1 adrenérgicos y bloqueadores α - β adrenérgicos. (19,26)

Antes de pasar a cada uno de los sucesivos escalones de tratamiento, el médico debe considerar las posibles razones de la falta de respuesta. (25)

En pacientes con poca respuesta deben descartarse varias causas entre las que están: no adherencia al tratamiento, hipertensión secundaria, drogas que interfieran en el tratamiento, estilo de vida del paciente y el síndrome de "bata blanca". (27)

Se debe considerar la disminución gradual de la dosis y el número de fármacos hipotensores una vez alcanzado el control eficaz de la hipertensión durante al menos un año, con meticulosas disposiciones de seguimiento. (25)

TERAPÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA SEGÚN EL ESTADIO DE LA HTA

Tres estadios de presión arterial y tres valores de riesgo conforman una matriz con la que los médicos pueden determinar el tratamiento antihipertensivo adecuado.

Tabla 6
Clasificación del riesgo para cuantificar el pronóstico

Factores de riesgo e historia de la enfermedad	Presión Arterial		
	Estadio I	Estadio II	Estadio III
I. Sin FR*	Bajo riesgo	Riesgo medio	Alto riesgo
II. 1-2 FR	Riesgo medio	Riesgo medio	Muy alto riesgo
III. 3 o más FR	Alto riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
IV. ACC**	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo
*:FR: Factor de riesgo **:ACC: Alteraciones clínicas asociadas			

Fuente: Elliot, H. Cardiología. 2000.

ESTADIO I

(Presión sanguínea diastólica 90-99 mmHg y/o presión sanguínea sistólica 140-159 mmHg).

En el paciente en el estadio I se debe: ^(19,30)

- Iniciar modificaciones en el estilo de vida y recibir educación por parte del personal sanitario.
- Reducir el peso a niveles ideales, restringir el consumo de sodio en la dieta hasta < 2g/día y de alcohol hasta < 28,3 g/día. Las anteriores medidas pueden hacer innecesaria la farmacología.
- Evaluar la presión arterial por seis meses con intervalos de dos a tres meses.

- Si la presión arterial se mantiene elevada desde seis hasta 12 meses, se debe empezar el tratamiento con fármacos sin dejar de lado las modificaciones en el estilo de vida.
- En presencia de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o daño en órgano blanco, el tratamiento se debe iniciar inmediatamente después del diagnóstico de hipertensión.
- Comenzar el tratamiento con bajas dosis de diuréticos de la familia de las tiazidas (hidroclorotiazida 12,5-25 mg) en pacientes sin complicaciones. Otros diuréticos de bajas dosis (clortalidona) pueden ser indicados.

ESTADIO II

(Presión sanguínea diastólica 100-109 mmHg y/o presión sanguínea sistólica 160-179 mmHg).

El paciente en el estadio II debe: ⁽³⁰⁾

- Iniciar modificaciones en el estilo de vida y repetir controles de presión cada dos semanas.
- Si los valores de presión sanguínea se mantienen, se debe empezar el tratamiento con fármacos sin dejar de lado las modificaciones en el estilo de vida.

ESTADIO III

(Presión sanguínea diastólica 110 mmHg y/o presión sanguínea sistólica 180 mmHg).

Los pacientes en el estadio III clasificados como hipertensión severa caen dentro de tres categorías que determinan la urgencia del tratamiento. ⁽³⁰⁾

1. **Hipertensión severa asintomática:** estos pacientes son asintomáticos y padecen una hipertensión severa con daño o sin él en órgano blanco. En este caso se debe mantener al paciente en supervisión continua y repetir

las tomas de la presión después de una hora de descanso. Si en la segunda toma de la presión esta se mantiene elevada al mismo nivel, se debe empezar la terapia oral usando dos drogas en conjunto.

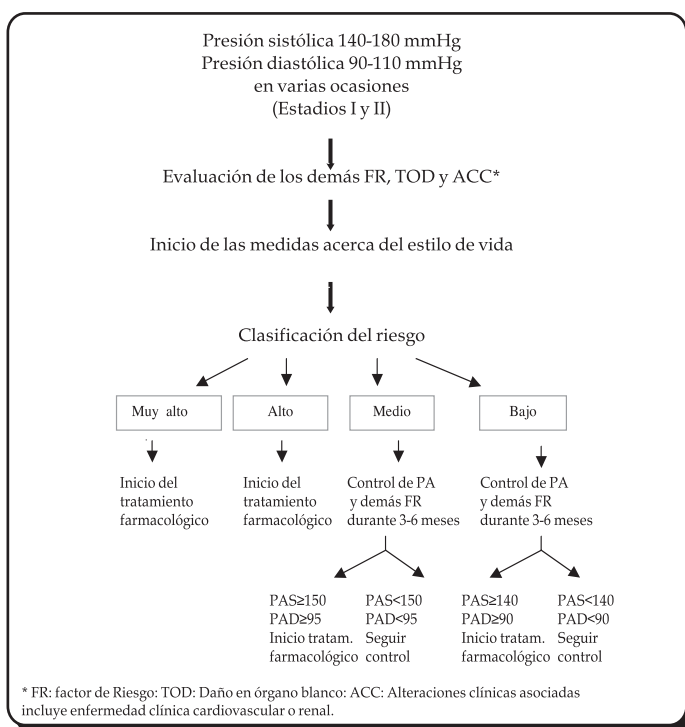
2. **Urgencia hipertensiva:** este nivel de hipertensión es sintomático con evidencia de daño en órgano blanco o retinopatía grado III/IV. Idealmente el paciente que se encuentra bajo esta categoría debe ser tratado en el hospital.

Se aconseja comenzar el tratamiento con dos agentes orales con el fin de disminuir lentamente la presión diastólica a 100 mmHg, en un período de 48 a 72 horas. Esta disminución en la presión se puede alcanzar con:

- Bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada.
IECA: se usa inicialmente con dosis muy bajas. Evitar en caso de presencia de hiponatremia (Na sérico <130 mmol/L).
 - β -bloqueadores.
 - Diuréticos: los efectos de los b bloqueadores pueden ser potenciados por la adición de un diurético.
3. **Emergencia hipertensiva:** en esta situación se requiere disminuir inmediatamente la presión arterial, no más del 25 por ciento en un período de 30 a 120 minutos. En las próximas dos a seis horas se debe disminuir hasta 160/100 mmHg lo cual se alcanza con terapia parenteral usualmente.

A continuación se describe un bosquejo práctico del tratamiento de los pacientes con hipertensión estadio I y II.

Figura 14



Fuente: Elliot H. Cardiología. 2000.

TRATAMIENTO SEGÚN GRUPOS ESPECIALES DE POBLACIÓN

En subgrupos específicos de pacientes hay ciertas recomendaciones que deben ser tomadas en cuenta (ver tabla 7).

Tabla 7

Consideraciones en la individualización de la terapia antihipertensiva

Factor de riesgo/ enfermedad	Terapia de primera elección	Terapia alternativa	Terapia a evitar
Hipertensión no complicada (< 60 años)	Baja dosis de tiazidas, como diurético, IECA'S, bloqueadores del canal de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada.	Combinaciones de drogas de primera línea	
HTA no complicada (> 60 años)	Baja dosis de tiazidas, como diurético, beta bloqueadores, IECA'S o BCC dihidropiridínicos de acción prolongada	Combinaciones de drogas de primera línea	
Dislipidemia	Igual que HTA no complicada		
Diabetes mellitus con nefropatía	Inhibidores de la ECA	Bloqueador del receptor de angiotensina II	Diuréticos altas dosis y agentes que actúan a nivel central
Diabetes mellitus sin nefropatía	Inhibidores de la ECA o β-bloqueadores		
DM sin nefropatía, Con HTA sistólica	Baja dosis de diuréticos tiazídicos o bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos		
Enfermedad coronaria	Inhibidores de la ECA		
Angina	β-bloqueadores o IECA como coadyuvante	Bloqueadores de acción prolongada de canales de calcio	
Infarto de miocardio inicial	β-bloqueadores, IECA's		
Disfunción sistólica	Inhibidores de la ECA, (tiazida o diuréticos de asa, β-bloqueadores, espironolactona como coadyuvantes de la terapia)	Bloqueador del receptor de angiotensina II, hidralazina, dinitrato de isosorbide, amlodipinada	Bloqueadores de los canales calcio no dihidropiridínicos y nifedipino
Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)	La mayoría de los antihipertensivos disminuyen la HVI		Hidralazina, minoxidil
Enfermedad arterial periférica	Igual que HTA no complicada	Igual que HTA no complicada	β-bloqueadores
Enfermedad renal	IECA'S, y diuréticos como terapia coadyuvante	Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos	Inhibidores de la ECA, si existe estenosis bilateral

The Canadian Hypertension recommendations working group. 2000.

Ciertos grupos de pacientes con hipertensión requieren especial consideración debido a la presencia de procesos asociados, como se detalla seguidamente. ⁽²⁴⁾

ENFERMEDADES RENALES

Los pacientes con proteinuria mayor a un gramo deben tratarse hasta lograr una PA objetivo de 125/75 mmHg; si la proteinuria es menor, la PA objetivo es de 130/85 mmHg, por tanto la acción más importante para detener la insuficiencia renal progresiva es aminorar la PA hasta el objetivo. Son eficaces todos los tipos de fármacos hipotensores y en la mayoría de los casos es necesario administrar varios fármacos. Los inhibidores de la ECA parecen ofrecer efectos protectores adicionales a nivel renal y se deben incluir en el régimen a menos de que estén contraindicados. ⁽²⁵⁾

La disminución de la presión arterial en los hipertensos con alteración de la función renal se acompaña inicialmente de un incremento de la creatinina sérica. Este cambio no significa un empeoramiento de la lesión renal y no se debe provocar en forma necesaria la interrupción del tratamiento, pues el control de la presión arterial puede reducir finalmente la creatinina sérica a la normalidad. Sin embargo, si la creatinina sérica se eleva ($\geq 88,4$ mmol/l) en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA, hay que extremar el monitoreo, ya que estos pacientes pueden tener lesiones bilaterales de la arterial renal, por lo que la función renal debe ser evaluada frecuentemente (cada cuatro o cinco días) durante las tres primeras semanas de tratamiento. Los IECA se contraindican en casos de estenosis bilateral de la arterial renal, sin embargo, si esta es unilateral y el riñón contralateral funciona normalmente, son los fármacos de primera elección. ^(24,25)

ARTERIOPATÍA CORONARIA

En los pacientes con arteriopatía coronaria es deseable una PA objetivo inferior a la habitual en caso de que persista. En casos de angina los β -bloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio pueden

ser específicamente útiles, pero no se deben utilizar bloqueadores de canales de calcio de acción corta. Tras el infarto de miocardio se deben administrar β -bloqueadores con actividad simpaticomimética específica; los IECA también son útiles si existe una disfunción sistólica ventricular. La identificación de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda se debe basar en el ECG. Es importante tomar en cuenta que una modificación del estilo de vida y la mayoría de fármacos hipotensores (excepto los vasodilatadores directos como hidralazina o minoxidil) reducen la masa ventricular izquierda. (25)

DIABETES MELLITUS

El objetivo del tratamiento hipotensor es una presión arterial $< 130/85$ mmHg. El paciente diabético con hipertensión tiene un riesgo particular, pues muchos de los agentes empleados para disminuir la presión arterial pueden afectar negativamente al metabolismo de la glucosa. En estos pacientes pueden ser particularmente útiles los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina dado que pueden reducir al mínimo el desarrollo de nefropatía diabética al disminuir la resistencia vascular renal y la presión de perfusión del riñón, que es el factor primario que subyace al deterioro renal en estos pacientes. Se debe evitar el uso de diuréticos y β -bloqueadores. (24,25,26)

HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

La paciente embarazada e hipertensa o que presenta hipertensión durante el embarazo (hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, eclampsia) es especialmente difícil de tratar. Como es dudoso que tenga lugar la autorregulación del flujo uterino, la disminución de la presión arterial puede provocar que se reduzca la irrigación placentaria y fetal. Por tanto, suele estar indicado un enfoque conservador para disminuir la hipertensión. (24)

La presencia de proteinuria significativa en el primer trimestre del embarazo indica enfermedad crónica renal subyacente, pero cuando este factor aparece por primera vez en la segunda parte del embarazo asociado con hipertensión, es indicativo frecuentemente de preeclampsia. ⁽³⁰⁾

Las condiciones hipertensivas durante el embarazo, particularmente la preeclampsia, son enfermedades multiorigen que requieren el monitoreo de las funciones renal, hepática, placentaria y del sistema nervioso central. ⁽³⁰⁾

Una PA >140/90 mmHg en dos ocasiones, con al menos seis horas entre cada medición, es anormal y debe ser tratada con drogas orales:

Droga de primera elección: Metildopa, iniciar con 500 mg cada ocho horas, incrementar a 750 mg cada ocho horas. ^(25,30)

Segunda elección: Nifedipino, iniciar con 10 mg cada ocho horas, incrementar a 20 mg cada ocho horas. ^(25,30)

Tercera elección: Prazosín, iniciar con un mg cada ocho horas, incrementar hasta alcanzar 7 mg cada ocho horas. ^(25,30)

Una PA >180/110 mmHg debería ser tratada como una emergencia hipertensiva.

Con frecuencia los antihipertensores no están indicados en el segundo y tercer trimestre, a menos que la presión diastólica sea superior a 95 mmHg. En general, no se recomienda una restricción extrema del consumo de sal, ni diuréticos ni β -bloqueadores. Los medicamentos de segunda línea incluyen los $\alpha\beta$ -bloqueadores que parecen ser eficaces si se administran

junto con el tratamiento de primera elección, pues reducen muchos de los efectos adversos asociados con altas dosis de metildopa. Tanto el nitroprusiato como los inhibidores de la enzima convertidora pueden tener efectos adversos en el feto. (19,24,26)

Factores a tomar en cuenta son:

- Las pacientes con hipertensión leve previa (140/90 a 150/100 mmHg) deben interrumpir el tratamiento antihipertensivo antes de la concepción o tan pronto como esta se confirme. En pacientes con PA lábil, la reducción drástica de la actividad física parece disminuir la presión arterial y por otro lado favorecer el crecimiento fetal. (19)
- En pacientes con hipertensión moderada preexistente (150/100 a 180/110 mmHg) el tratamiento previo puede sustituirse por metildopa: se inicia con dosis de 250 mg vía oral, dos veces al día, hasta llegar a un total de 2 g/día o más, siempre que la paciente no presente somnolencia excesiva, depresión o hipotensión ortostática sintomática. (19)
- Pacientes que presentaban previamente hipertensión severa ($\geq 180/110$ mmHg) deben estudiarse inmediatamente, con el fin de determinar el pronóstico del embarazo, que por lo general es pobre tanto para la madre como para el feto. Si la paciente desea continuar la gestación, a pesar de los riesgos, puede ser necesario añadir un $\alpha\beta$ -bloqueador como antihipertensivo de segunda línea (por ejemplo: propranolol 40 mg bid). En términos generales este tipo de pacientes requiere hospitalización durante gran parte de la gestación en su etapa final. (19)

PREECLAMPSIA ECLAMPSIA

La preeclampsia se define como la presencia de la tríada: aumento de la presión arterial, proteinuria y edema durante el embarazo. Se produce la eclampsia con la adición de convulsiones a esta tríada. (20)

El reconocimiento temprano es la clave para el tratamiento, el cual se orienta a la atención meticulosa de los detalles en los cuidados prenatales, especialmente cambios sutiles en la presión arterial y en el peso. Los

objetivos consisten en prolongar el embarazo ya sea hasta el término o hasta alcanzar la madurez pulmonar fetal y evitar al mismo tiempo la progresión a una enfermedad intensa y/o eclampsia. Los factores críticos son la edad gestacional del feto, el estado de madurez pulmonar fetal y la gravedad de la enfermedad materna. La preeclampsia eclampsia a las 36 semanas o más de gestación se trata con parto, excepto en circunstancias poco comunes que se acompañan con premadurez fetal extrema, en cuyo caso puede intentarse la prolongación del embarazo. Si no hay inmadurez fetal pueden administrarse esteroides (betametasona 12 mg o dexametasona 16 mg intramuscular en dos dosis separadas por 12 ó 24 horas). ^(20,22)

Si la preeclampsia eclampsia es leve o moderada, el reposo es la base fundamental de la terapéutica, además la vigilancia estrecha de la presión arterial y de la proteinuria. El reposo contribuye al aumento en el flujo sanguíneo central hacia riñones, corazón, encéfalo, hígado y placenta. ⁽²⁰⁾

Pacientes con preeclampsia de moderada a grave, o bien con situaciones en el hogar no confiables, deben ser hospitalizadas. ⁽²⁰⁾

ECLAMPSIA

Catalogada como urgencia médica en aquellos casos en que la paciente sufre convulsiones. Dicha convulsión puede suprimirse por medio de la administración de un bolo intravenoso, ya sea de sulfato de magnesio 4 g, o diazepam, de 5 a 10 mg, durante el transcurso de cuatro minutos o bien hasta que la convulsión cese; posteriormente, se aplicará una infusión continua de sulfato de magnesio hasta que la función renal sea reducida. La toxicidad del magnesio puede revertirse con gluconato de calcio. Una vez

estabilizada la paciente se indica el parto, se verifica previamente el estado tanto de la paciente como del feto (puede usarse la oxitocina para inducir o aumentar el trabajo de parto). Posterior al parto se recomienda continuar la infusión con sulfato de magnesio hasta que comience a resolverse la preeclampsia eclampsia, lo que puede requerir de uno a siete días después del nacimiento. (20)

PACIENTES GERIÁTRICOS

Aquellos pacientes mayores de 60 años, deben iniciar terapia medicamentosa cuando la presión arterial diastólica (PAD) es mayor o igual a 105 mmHg o la presión arterial sistólica es mayor o igual a 160 mmHg. Se recomienda individualización del tratamiento, tratar de identificar el régimen eficaz, educar al paciente en el cumplimiento del tratamiento y reducir al mínimo o contrarrestar los efectos colaterales e inconveniencias del tratamiento. Los pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada (en niveles de más de 160 mmHg) también deben ser tratados si tienen más de 65 años, de lo contrario estos pacientes deben ser reexaminados a intervalos de seis meses, debido al frecuente desarrollo de hipertensión progresiva, sostenida o ambas. (24,27)

NIÑOS

La prevalencia de la hipertensión en niños y adolescentes se estima en un uno por ciento. Por lo general, la hipertensión e hipertensión severa en este grupo, se asocian más bien a procesos concomitantes como serían la falla cardíaca o renal; sin embargo, si ninguno de estos procesos está presente se habla de hipertensión esencial. En general, está relacionada con el exceso de peso, pues se ha demostrado que tanto niños obesos

como con antecedentes familiares de hipertensión son los que presentan mayor tendencia a desarrollar la enfermedad. ^(34,36)

El objetivo del tratamiento en niños con hipertensión es reducir la presión arterial con métodos no farmacológicos, entre los que se tienen disminución de peso, incremento de la actividad física y alteraciones dietéticas como la ingestión de sodio y potasio, lo cual puede alcanzarse si toda la familia ingresa a un régimen de alimentación o dieta sana. ^(34,36)

Existe la gran desventaja de definir la dosis correcta en este grupo de edad. Por este motivo especialistas en la materia han iniciado estudios centralizados y/o retrospectivos con el fin de definir las dosis pediátricas recomendadas; simultáneamente la FDA, a partir de 1997, a través del US Food and Drug Administration Modernization Act, brinda un incentivo de exclusividad de patente a la compañía que implemente estudios de drogas en la población pediátrica. ⁽³⁵⁾

En niños, la tendencia es utilizar bloqueadores de los canales de calcio o IECA'S como terapia antihipertensiva inicial debido a su efectividad y bajo perfil de efectos adversos. Los agentes antihipertensivos pediátricos utilizados con mayor frecuencia y su dosificación son descritos en la tabla 8.

Tabla 8
Drogas antihipertensivas orales comunes
y su régimen de tratamiento
en la hipertensión pediátrica

Droga	Dosis inicial (mg/kg/dosis)	Dosis máxima	Intervalo de dosificación (horas)
Amlodipina	0.5	No definida	24
Nicardipina	0.5	No definida	8
Nifedipina	0.25	3	4-6
Nifedipina XL	0.25	3	12-24
Captopril			
Niños	1.5	6	8
Neonatos	0.03-0.15	2	8-24
Enalapril	0.15	No definida	12-24
Propranolol	1	8	6-12
Atenolol	1	3	12-24
Labetolol	1	0.3	6-12
Bumetanida	0.02-0.05	12	4-12
Furosemida	1	2-3	4-12
Hidroclorotiazida	1	3	12
Metolazona	0.1	3	12-24
Espironolactona	1		6-12
Clorotiazida			
Infantes <6 meses	10-20	20-40	12
Infantes 6-12 meses y niños	10	20	12

Fuente: Temple, M. y Nahata, M. Treatment of pediatric hypertension. 2000.

Una vez que se ha tomado la decisión de iniciar la terapia antihipertensiva, una terapia individualizada es lo indicado. La terapia de elección se basará en el mecanismo hipertensivo involucrado y la severidad del cuadro hipertensivo, terapias y padecimientos concomitantes, disponibilidad de la formulación y datos acerca de la estabilidad, seguridad y eficacia pediátrica de los medicamentos. ⁽³⁴⁾

HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Cuando no se logra el control de la presión sanguínea a niveles menores de 140/90 mmHg con el uso de tres o más agentes antihipertensivos apropiados (incluso un diurético), se está frente a un cuadro de hipertensión resistente el cual requiere tratamiento diurético agresivo y mantenerse atento a la ingestión de sodio. Dosis de 50 mg/día de hidroclorotiazida, 2,5 a 5 mg/día de metolazona, 40 a 120 mg/día de furosemida o bumetanida 1 a 4 mg/día, por lo general conducen a alcanzar el éxito en la terapia. ⁽²⁸⁾

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

Están indicados los estudios especiales para la hipertensión secundaria cuando fracasa el tratamiento farmacológico inicial. Las medidas terapéuticas específicas dependen de la causa más probable de la hipertensión secundaria. ⁽²⁴⁾

Dentro de las causas secundarias que cursan con hipertensión se encuentran: ⁽²⁴⁾

- Feocromocitoma
- Síndrome de Cushing
- Hipertensión vascularrenal
- Hiperaldosteronismo primario

La identificación de una forma operable de hipertensión secundaria no significa automáticamente que esté indicado el tratamiento quirúrgico. La decisión depende de la edad y estado general del paciente, la historia natural de la lesión y de la respuesta al tratamiento farmacológico. En los pacientes con hipertensión vascularrenal, por ejemplo, hay que considerar las posibilidades de la angioplastia renal, la reparación quirúrgica frente a la nefrectomía y el grado de alteración de la función renal global. ⁽²⁴⁾

La decisión sobre la intervención también debe considerarse cuidadosamente en los pacientes con hiperaldosteronismo primario, en los que la venografía suprarrenal no demuestra la existencia de un tumor, pues dichos pacientes pueden tener una hiperplasia multinodular. Esto significa que será necesaria la suprarrenalectomía bilateral para eliminar el exceso de aldosterona e incluso con esta medida puede persistir la hipertensión. Si la hipopotasemia se puede controlar con espironolactona u otro tratamiento farmacológico y se puede hacer disminuir la hipertensión con agentes antihipertensores, es razonable no realizar la cirugía. ⁽²⁴⁾

EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

Esta es una situación rara de amenaza para la vida, que requiere de inmediato la disminución de la presión sanguínea, usualmente con terapia parenteral. No se debe provocar un decremento de la presión sanguínea mayor a un 25 por ciento en menos de 30 a 120 minutos. En las siguientes dos a seis horas se debe tratar de conseguir una presión de 160/100 mmHg. Esto puede ser alcanzado mediante el uso de drogas vía intravenosa u oral. ⁽³⁰⁾

Las complicaciones en la emergencia hipertensiva que amenazan la vida incluyen: ⁽³⁰⁾

- Encefalopatía hipertensiva (dolor de cabeza severo, disturbios visuales, confusión, coma que puede desembocar en hemorragia cerebral).
- Infarto al miocardio.
- Falla aguda del ventrículo izquierdo con edema pulmonar severo.

Excesiva cantidad de catecolaminas circulantes:

- a) feocromocitoma (mayor causa de emergencia).
- b) interacción de drogas o comida con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).

- Eclampsia y preeclampsia severa.
- Nefritis aguda con encefalopatía.
- Disección aórtica aguda.

En general el tratamiento consiste en administrar por vía intravenosa dihidralazina 6.25 mg lentamente en un período de dos minutos, cada 20 a 30 minutos o 6.25 mg vía intramuscular. Alternativamente, 25 mg de este mismo fármaco pueden ser diluidos con 18 ml de agua estéril en una jeringa de 20 ml y aplicados por medio de bolo intravenoso. También se puede administrar nifedipino en cápsulas de 10 mg inmediatamente, y si es necesario una segunda dosis 20 a 30 minutos después. El objetivo es bajar la presión sanguínea hasta 140/90-150/100 mmHg. Los beta bloqueadores pueden ser utilizados solo para situaciones muy específicas. ⁽³⁰⁾

TRATAMIENTO FITOFARMACOLÓGICO

Es bien conocido que ciertas hierbas tienen la facultad de afectar la presión sanguínea, ya sea porque aumenta o disminuye sus niveles.

Entre las drogas que pueden aumentar la presión sanguínea se tienen: ⁽³¹⁾

Chile picante: Aumenta la secreción de catecolaminas.

Ginseng: Los ginsenósidos pueden aumentar la presión sanguínea con el uso de dosis altas o por largos períodos.

Regaliz: Tiene un efecto mineralocorticoide (debido a la presencia del glicósido saponino glicirrizina) el cual resulta en retención de agua y sodio con el consecuente desarrollo de edema e hipertensión. ⁽³²⁾

Drogas que disminuyen la presión sanguínea son:

Cimífuga: El componente que presenta el efecto hipotensor es la acteína.

Rauwolfia: La reserpina y otros alcaloides en la raíz tienen un efecto simpaticolítico debido a la liberación de noradrenalina e inhibición de su resorción en las vesículas de la terminal nerviosa noradrenérgica. Esto resulta en una disminución de catecolaminas lo que causa el efecto hipotensor. El ajmalin componente también de la raíz tiene un efecto antiarrítmico debido a la estabilización de la membrana. ⁽³³⁾

European mistletoe: Bajo el nombre científico de *Viscum album*, uno de sus componentes, las lectinas, posee un efecto hipotensor. ⁽³³⁾

Con base en esta información es importante advertir al paciente no consumir hierbas cuya reputación sea aumentar o disminuir la presión sanguínea dado que un efecto a este nivel puede dificultar el control de la presión debido a la variabilidad en la potencia de estas preparaciones herbarias y la potencial interacción hierba medicamento que podría aparecer. ⁽³²⁾

CAPÍTULO IV

Grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial

En el siguiente capítulo se tratarán las características generales de los siguientes grupos terapéuticos:

1. Diuréticos
2. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA's)
3. Inhibidores de los receptores de angiotensina II
4. Bloqueadores de los canales de calcio
5. Vasodilatadores directos
6. Bloqueadores α y β -adrenérgicos
7. Bloqueadores β -adrenérgicos
8. Bloqueadores α -adrenérgicos
9. Agonistas α -2 adrenérgicos
10. Inhibidores α -adrenérgicos centrales
11. Bloqueadores α -adrenérgicos de acción periférica
12. Vasodilatación mediada por el óxido nítrico

DIURÉTICOS

PRINCIPIOS DEL EFECTO DIURÉTICO

Por definición, los diuréticos son fármacos que aumentan la tasa de flujo urinario, la tasa de excreción de sodio (natriuresis) y de el ion Cl^- . En el organismo, el NaCl es el principal determinante del volumen del líquido extracelular y casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen,

por medio de la disminución del contenido corporal total del NaCl. Un desequilibrio sostenido entre la ingestión y la pérdida del sodio es incompatible con la vida. Un balance positivo en el equilibrio sostenido de Na^+ daría como resultado una sobrecarga de volumen con edema pulmonar; mientras que uno negativo originaría la disminución del volumen con el consiguiente colapso cardiovascular. ⁽¹¹⁾

Si bien es cierto que una administración sostenida de un diurético ocasionaría déficit del sodio corporal total, la evolución temporal de la natriuresis sería finita gracias a los mecanismos compensatorios que equilibran la captación y la excreción del sodio. Estos mecanismos incluyen la activación del sistema nervioso simpático y el eje de la renina angiotensina aldosterona, decremento de la presión arterial, hipertrofia de las células epiteliales renales, y otras alteraciones hormonales natriuréticas. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos no solo alteran la eliminación de sodio, sino que también modifican la manipulación renal de otros cationes, como el Ca^{2+} y el K^+ , aniones como el Cl^- y del ácido úrico. ⁽¹¹⁾

A continuación se describe cada uno de los subgrupos que comprenden los diuréticos.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La acetazolamida es el prototipo de fármaco que ha tenido una utilidad limitada como diurético. ⁽¹¹⁾

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben en potencia las formas de esta enzima, tanto las unidas a la membrana como las citoplasmáticas, lo cual da como resultado la supresión casi completa de la resorción de NaHCO_3 en los túbulos proximales. Debido al exceso de anhidrasa carbónica en los túbulos proximales, es necesario inhibir un alto porcentaje de la actividad enzimática antes de observar algún efecto sobre la excreción de electrolitos. ⁽¹¹⁾

La inhibición de esta enzima se relaciona con un aumento rápido de la excreción urinaria de HCO_3^- , hasta un 35 por ciento de la carga filtrada, lo que incrementa, junto con otros factores, el valor del pH urinario hasta alrededor de 8 y genera la aparición de acidosis metabólica. La inhibición de este mecanismo incrementa la liberación de Na^+ y Cl^- hacia el asa de Henle, que tiene gran capacidad de resorción, captura la mayor parte del cloruro y una parte del sodio. De este modo, solamente ocurre un ligero aumento de la eliminación de Cl^- ; el HCO_3^- es el principal anión que se excreta junto con el sodio y el cloruro. ⁽¹¹⁾

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también aumentan la eliminación de K^+ por medio de un mecanismo desconocido, sin embargo, tienen poco o ningún efecto sobre el Ca^{2+} y el Mg^{2+} . ⁽¹¹⁾

Al inhibir la resorción proximal, los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan la liberación de solutos hacia la mácula densa, lo que incrementa la resistencia arteriolar aferente y reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. ⁽¹¹⁾

La anhidrasa carbónica se encuentra en varios tejidos, entre ellos ojos, mucosa gástrica, páncreas, sistema nervioso central y eritrocitos. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la presión intraocular; la acetazolamida suele causar parestesias y somnolencia, lo que sugiere un efecto sobre el sistema nervioso central. Dosis elevadas de estos inhibidores disminuyen la eliminación de CO_2 por parte de los eritrocitos, reducen la secreción de ácido gástrico (lo que no tiene utilidad médica) y tienen efecto anticonvulsivante. ⁽¹¹⁾

La acetazolamida se usa para tratar el edema debido a insuficiencia cardíaca congestiva y el edema inducido por fármacos; sin embargo, la principal indicación para los inhibidores de la anhidrasa carbónica es en el glaucoma de ángulo abierto. También pueden ser útiles para corregir una alcalosis metabólica, en especial la que depende de los incrementos de la excreción de H^+ inducidos por diuréticos. ⁽¹¹⁾

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Estos son compuestos que se filtran libremente en el glomérulo, que sufren resorción limitada por los túbulos renales y que son relativamente inertes desde el punto de vista farmacológico. Se administran en dosis suficientemente grandes como para incrementar la osmolalidad del plasma y el líquido tubular. ⁽¹¹⁾

Entre los diuréticos osmóticos que se encuentran disponibles están: la glicerina, el manitol, el isosorbide y la urea. ⁽¹¹⁾

Al extraer agua de los compartimientos intracelulares, los diuréticos osmóticos expanden el volumen de líquido extracelular, disminuyen la viscosidad sanguínea e inhiben la liberación de renina. Estos efectos incrementan el flujo sanguíneo renal en la médula renal, con lo que se elimina NaCl y urea de esta última estructura y se reduce la tonicidad medular. Estos fármacos actúan en el túbulo proximal y en el asa de Henle (sitio primario de acción) y aumentan la excreción urinaria de casi todos los electrolitos, entre ellos el sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro, HCO_3^- y fosfato. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos osmóticos aumentan el flujo sanguíneo renal, dilatan la arteriola aferente, con lo que aumentan la presión hidrostática de los capilares glomerulares y diluyen el plasma. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos osmóticos extraen agua desde los compartimientos intracelulares con lo que se expande el volumen del líquido extracelular. En la insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar se puede originar edema pulmonar. Se puede presentar también hiponatremia, lo que explicaría los efectos secundarios tales como la cefalalgia, náuseas y vómitos. En general, los diuréticos osmóticos están contraindicados en personas con anuria debida a nefropatía grave o que no muestran respuesta a la dosis prueba de los fármacos. ⁽¹¹⁾

DIURÉTICOS DE ASA

Los diuréticos de asa constituyen un grupo de fármacos diverso, desde el punto de vista químico. En este grupo se tiene a la furosemida, bumetanida, azosemida, piretanida y tripanida. ⁽¹¹⁾

Estos diuréticos actúan de manera predominante en la rama gruesa ascendente, aumentan la liberación de solutos hacia fuera del asa de Henle. Algunos de estos diuréticos, en particular la furosemida, pueden tener otros efectos sobre los túbulos proximales, sin embargo, no está clara la importancia de estos efectos. ⁽¹¹⁾

En la rama gruesa ascendente, el flujo de sodio, potasio y cloruro desde la luz hacia la célula epitelial está mediado por un transporte simporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Los diuréticos de asa se unen al transporte simporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la rama ascendente gruesa, lo que lleva el transporte de sal de este segmento a un paro de este. Estos inhibidores también disminuyen la resorción de calcio y magnesio en la rama gruesa ascendente. ⁽¹¹⁾

Debido al bloqueo del transporte simporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, los diuréticos de asa causan un profundo incremento en la excreción urinaria de sodio y cloruro, aparte de notorios aumentos en la excreción de calcio y magnesio. La furosemida puede tener un efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica, además de sus efectos sobre el sistema simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, por lo que la excreción de fosfato y carbonato se encuentra aumentada. Todos los diuréticos de asa aumentan la excreción de potasio y de H^+ , gracias a un incremento en la liberación del sodio hacia los túbulos distales. ⁽¹¹⁾

En etapas agudas, los diuréticos de asa aumentan la excreción de ácido úrico, sin embargo, la administración permanente de estos agentes más bien puede disminuir la eliminación de dicho ácido, tal vez por un incremento en los túbulos proximales como consecuencia

de una reducción del volumen. Los efectos crónicos del uso de los diuréticos de asa sobre la excreción del ácido úrico, pueden ocurrir por un incremento del transporte en los túbulos proximales como consecuencia de una disminución de volumen, lo que genera aumento en la resorción del ácido úrico o bien competencia entre el diurético y dicho ácido, por el mecanismo de los ácidos orgánicos en los túbulos proximales, lo que produce secreción reducida del ácido úrico. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos de asa bloquean la habilidad de los riñones para concentrar la orina durante la hidropenia y alteran la capacidad de los riñones para excretar orina diluida en el transcurso de la diuresis acuosa. ⁽¹¹⁾

Tales diuréticos aumentan el flujo sanguíneo renal de manera variable, posiblemente gracias a la acción de las prostaglandinas. Los diuréticos de asa bloquean la retroalimentación tubuloglomerular, de tal manera que la mácula densa ya no puede detectar las concentraciones de NaCl en el líquido tubular y, por ende, al contrario de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, no disminuyen la tasa de filtración glomerular. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos de asa son potentes estimulantes de la liberación de renina, efecto que se debe a la interferencia en el transporte de NaCl por medio de la mácula densa. Si ocurre disminución en el volumen, también se activaría este mecanismo, pero por medio de una activación refleja del sistema nervioso simpático y por una estimulación del mecanismo barorreceptor intrarrenal. Las prostaglandinas, en especial la prostaciclina, pueden tener alguna importancia en la mediación de la respuesta de la liberación de renina ante los diuréticos de asa. ⁽¹¹⁾

114 Estos fármacos, particularmente la furosemida, incrementan, de manera aguda, la capacitancia venosa sistémica y, por ende, disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Este efecto, que puede estar

mediado por las prostaglandinas y requiere de riñones completamente intactos, beneficia a pacientes con edema pulmonar, incluso antes de que se dé la diuresis. In vitro, las dosis elevadas de los inhibidores del transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ pueden inhibir el transporte de electrolitos en muchos tejidos, efecto que tiene importancia clínica en el oído interno, donde las alteraciones de la composición de electrolitos de la endolinfa contribuyen a la ototoxicidad de muchos fármacos. ⁽¹¹⁾

Los efectos adversos no relacionados con la eficacia diurética son infrecuentes y casi todos se deben a anormalidades del equilibrio entre líquidos y electrolitos. El uso prolongado de diuréticos de asa causa disminución grave de la concentración del sodio corporal total. Es posible que esto se manifieste como hiponatremia o disminución del líquido extracelular o ambas, relacionada con hipotensión, filtración glomerular reducida, colapso circulatorio, episodios de tromboembolia y en sujetos con enfermedades hepáticas se puede presentar encefalopatía hepática. La liberación aumentada de Na^+ hacia los túbulos distales, en particular en combinación con el sistema de renina angiotensina, incrementa la eliminación urinaria de K^+ y H^+ . Si la ingestión de potasio en la dieta no es suficiente, puede aparecer hipopotasemia, lo que puede inducir a arritmias cardíacas. La excreción aumentada de Mg^{2+} y Ca^{2+} causa hipomagnesemia (un factor de riesgo de arritmias cardíacas) e hipocalcemia, que casi nunca provoca tetania. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos de asa pueden causar ototoxicidad que se manifiesta como tinnitus, alteraciones de la audición, sordera, vértigo y sensación de plenitud en los oídos. Las alteraciones de la audición y la sordera son generalmente reversibles. El ácido etacrínico parece inducir ototoxicidad más a menudo que otros de los diuréticos de asa. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos de asa pueden generar hiperuricemia que casi nunca degenera en gota, hiperglucemia que rara vez termina en diabetes, y aumento en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, en tanto que se disminuyen las concentraciones de HDL-colesterol. ⁽¹¹⁾

Otros efectos adversos incluyen: exantemas cutáneos, fotosensibilidad, parestesias, depresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. ⁽¹¹⁾

Posiblemente aparezcan interacciones cuando los diuréticos de asa se administran junto con aminoglucósidos (sinergismo ototóxico), anticoagulantes (aumento de la actividad anticoagulante), glucósidos digitálicos (incrementos de las arritmias inducidas por los digitálicos), litio (aumento de las concentraciones plasmáticas del litio), aumento en las concentraciones de propanolol, respuesta disminuida de los AINE'S, probenecid (disminución de la respuesta diurética), diuréticos tiazida (sinergismo diurético). ⁽¹¹⁾

Un uso importante de los diuréticos de asa es el tratamiento del edema pulmonar agudo. Un incremento rápido de la capacitancia venosa, junto con natriuresis intensa, reduce las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, lo que alivia con rapidez el edema pulmonar. ⁽¹¹⁾

Estos fármacos también se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica cuando se desea disminuir el volumen del líquido extracelular con el objeto de minimizar la congestión venosa y pulmonar. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos se usan mucho en el tratamiento de la hipertensión, sin embargo, los de asa no son los más adecuados y se reservan para pacientes en quienes otros diuréticos o los antihipertensivos no generan una respuesta satisfactoria. ⁽¹¹⁾

116 El edema propio del síndrome nefrótico suele ser resistente a otros diuréticos, y los de asa, a menudo,

constituyen los únicos medicamentos que pueden reducir el edema copioso relacionado con esta afección renal. Los diuréticos de asa también se emplean para tratar el edema y la ascitis por cirrosis hepática, sin embargo, es necesario tener precaución con su empleo para no inducir una encefalopatía o síndrome hepatorenal. Los diuréticos de asa también se utilizan en la terapéutica del edema relacionado con la insuficiencia renal crónica. La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal aguda reciben diuréticos de asa en un intento de convertir la insuficiencia renal aguda oligoúrica en no oligoúrica. ⁽¹¹⁾

DIURÉTICOS TIAZIDA O TIAZÍDICOS

Las benzotiazidas se sintetizaron en un esfuerzo de potenciar a los inhibidores de la anhidrasa carbónica, sin embargo, al contrario de estos últimos, se encontró que las benzotiadiazidas no incrementan de manera primaria la excreción de NaHCO_3 , sino la de NaCl . ⁽¹¹⁾

El sitio primario de acción de las tiazidas son los túbulos contorneados distales, mientras que el sitio de acción secundario se puede encontrar en los túbulos proximales. ⁽¹¹⁾

Estos fármacos inhiben el transporte del NaCl en los túbulos distales, con lo que se aumenta la excreción de Na^+ y Cl^- . Las tiazidas son solo moderadamente eficaces pues la eliminación máxima de la carga filtrada de Na^+ es del 5 por ciento, debido a que el 90 por ciento de la carga filtrada se resorbe antes de que llegue al túbulo contorneado distal. Algunas tiazidas son también inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica, efecto que incrementa la excreción de HCO_3 y fosfato, lo que tal vez explica los efectos débiles de algunos diuréticos tiazídicos en los túbulos proximales. ⁽¹¹⁾

Al igual que los diuréticos de asa, las tiazidas también aumentan la excreción de potasio y de H^+ gracias a

la liberación aumentada de Na^+ hacia los túbulos distales. La administración aguda de tiazidas incrementa la excreción de ácido úrico, pero esta eliminación se encuentra reducida luego de la administración crónica de estas sustancias, por un mecanismo igual al de los diuréticos de asa. ⁽¹¹⁾

Cuando las tiazidas se administran de manera crónica, se disminuye la eliminación del calcio, posiblemente debido a un incremento de la resorción proximal por un agotamiento del volumen, así como a los efectos directos de las tiazidas para aumentar la excreción del calcio en el túbulo contorneado distal. Estos fármacos causan magnesuria y deficiencia de magnesio a largo plazo, sobre todo en ancianos. ⁽¹¹⁾

Al igual que los diuréticos de asa, las tiazidas disminuyen la capacidad del riñón para excretar orina diluida durante la diuresis copiosa, sin embargo, no alteran la capacidad renal para concentrar orina durante la hidropenia. ⁽¹¹⁾

En general, las tiazidas no alteran el flujo sanguíneo renal y solo reducen de manera variable la filtración glomerular debido a los incrementos de la presión intratubular. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos tiazida casi nunca causan alteraciones en el sistema nervioso central (vértigo, parestias, cefalalgia, debilidad), gastrointestinales (vómito, náusea, diarrea, cólico, estreñimiento, colecistitis), sexuales (impotencia, disminución de la libido), hematológicas (discracias sanguíneas) o dermatológicas (fotosensibilidad, exantemas cutáneos). Casi todos los efectos secundarios se relacionan con alteración en el equilibrio de electrolitos y del volumen. Estos efectos incluyen: alteraciones del volumen extracelular, hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia. ⁽¹¹⁾

Las tiazidas reducen la tolerancia a la glucosa y tal vez se puede presentar una diabetes latente durante el tratamiento. Lo anterior se puede deber a una secreción reducida de la insulina y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La hiperglucemia puede relacionarse con una disminución del potasio, pues cuando se administra este ion junto con el diurético, la hiperglucemia se reduce. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos tiazidas también aumentan las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos totales. ⁽¹¹⁾

Las tiazidas disminuyen los efectos de los anticoagulantes, los uricosúricos usados en el tratamiento de la gota, las sulfonilureas y la insulina. Estos fármacos aumentan los efectos de los anestésicos, el diazóxido, los glucósidos digitálicos, el litio, los diuréticos de asa y la vitamina D. Posiblemente la eficacia de las tiazidas se disminuya con la administración conjunta de AINE'S, secuestradores de ácidos biliares y metenaminas. La anfotericina B y los glucocorticoides incrementan el riesgo de hipopotasemia inducida por los diuréticos tiazida. ⁽¹¹⁾

Una interacción farmacológica en potencia letal es aquella que comprende el uso de las tiazidas en conjunto con la quinidina. La prolongación del intervalo QT por esta última genera taquicardia ventricular polimorfa (torsades de pointes) que puede degenerar en fibrilación ventricular letal. La hipopotasemia incrementa el riesgo de torsades de pointes inducida por la quinidina, y los diuréticos tiazida causan hipopotasemia. ⁽¹¹⁾

Los diuréticos tiazida se usan para tratar el edema relacionado con la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, la glomerulonefritis aguda y el edema causado por los glucocorticoides. Estos diuréticos son más ampliamente utilizados en el tratamiento

de la hipertensión, solos o en combinación con otros antihipertensivos. Estos fármacos reducen la excreción urinaria del calcio, por lo que se utilizan en la nefrolitiasis por calcio y pueden ser útiles en la terapéutica de la osteoporosis. ⁽¹¹⁾

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

a) Inhibidores de los canales de Na⁺ del epitelio renal

El triamtereno y la amilorida son los únicos fármacos de esta clase que tienen uso clínico. Ambos causan pequeños incrementos en la eliminación del NaCl y por lo general se emplean por sus efectos anticaliuréticos para compensar los efectos de otros diuréticos que aumentan la excreción de potasio. En consecuencia, el triamtereno, la amilorida y la espironolactona (que se explica adelante), se clasifican como diuréticos ahorradores de potasio. ⁽¹¹⁾

La amilorida y el trimatereno son bases orgánicas y se transportan mediante el mecanismo secretor de bases orgánicas en los túbulos proximales. ⁽¹¹⁾

Ambos fármacos poseen mecanismos de acción similares. La amilorida se ha estudiado con mayor detalle, por lo que su mecanismo de acción se conoce con más certeza. Las células principales en la parte final de los túbulos distales y de los conductos colectores presentan en sus membranas lumbales un canal de Na⁺ que proporciona una vía de entrada para el sodio hacia la célula, mediante la acción de una bomba de sodio. La amilorida bloquea los canales de sodio en la membrana luminal de las células principales en la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores. Los canales de sodio que se encuentran en estas células son distintos de los que se encuentran en otros tejidos, tales como los miocitos y las neuronas. ⁽¹¹⁾

Puesto que la parte final de los túbulos distales y los conductos colectores tienen capacidad limitada para resorber solutos, el bloqueo de los canales de sodio en esta parte de la nefrona solo da como resultado un incremento leve de las tasas de excreción de Na^+ y Cl^- . El bloqueo de los canales de sodio hiperpolariza la membrana luminal lo que reduce el voltaje transepitelial negativo en la luz. Dado que la diferencia de potencial negativa en la luz normalmente se opone a la resorción de cationes y facilita la eliminación de estos, la atenuación del voltaje negativo en la luz disminuye las tasas de eliminación del K^+ , H^+ , Ca^{2+} , y Mg^{2+} . La contracción del volumen puede incrementar la resorción del ácido úrico en los túbulos proximales. En consecuencia, el proporcionar de modo permanente estos fármacos disminuye la eliminación del ácido úrico. ⁽¹¹⁾

El efecto adverso más peligroso de los inhibidores de los canales de sodio es la hiperpotasemia, la cual puede poner en peligro la vida del paciente. En consecuencia, la amilorida y el triamtereno están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia, así como en pacientes que tienen riesgo aumentado de padecerla, como sucede en el caso de los enfermos con insuficiencia renal, quienes reciben otros diuréticos ahorradores de potasio, pacientes en tratamiento con IECA'S o que toman otros suplementos de potasio. Incluso los AINE'S incrementan las probabilidades de hiperpotasemia en aquellos pacientes que reciben inhibidores de los canales de sodio. ⁽¹¹⁾

El triamtereno reduce la tolerancia a la glucosa, induce la fotosensibilización y se ha relacionado con nefritis intersticial y cálculos renales. Ambos fármacos causan efectos adversos gastrointestinales, musculoesqueléticos, hematológicos, dermatológicos y a nivel del sistema nervioso central. ⁽¹¹⁾

Debido a la natriuresis leve inducida por los inhibidores de los canales de sodio, estos compuestos rara

vez se utilizan como monoterapia en el tratamiento del edema o la hipertensión. Más bien su principal utilidad está en la combinación con otros diuréticos. La administración conjunta de un inhibidor de canales de sodio y un diurético de asa o tiazida, aumenta la respuesta diurética y antihipertensiva de cada fármaco en sí.

Es importante la capacidad de los inhibidores de los canales de sodio para reducir la excreción de potasio que tiende a compensar los efectos caluréticos de las tiazidas y de los diuréticos de asa, con el fin de obtener niveles normales de potasio plasmático. ⁽¹¹⁾

b) Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

Los mineralocorticoides causan retención de sal y agua e incrementan la eliminación de K^+ y H^+ , al unirse a los receptores de mineralocorticoides específicos. La espironolactona es el miembro más conocido de este grupo de medicamentos. ⁽¹¹⁾

Las células epiteliales de la parte final de los túbulos distales y los conductos colectores contienen receptores de mineralocorticoides citoplasmáticos que muestran gran afinidad por la aldosterona. La aldosterona entra en las células epiteliales desde la membrana basolateral y se une a los receptores de mineralocorticoides.

Fármacos como la espironolactona inhiben de modo competitivo la unión de la aldosterona con los receptores de mineralocorticoides, por lo que recibe el nombre de antagonista de la aldosterona. ⁽¹¹⁾

Los efectos de la espironolactona sobre la excreción urinaria son muy similares a los inducidos por los inhibidores de canales de sodio; sin embargo, en comparación con la eficacia clínica de los inhibidores de canales de sodio, la espironolactona trabaja en función con las concentraciones endógenas de aldosterona;

es decir, cuando hay cifras más altas de esta última, la espironolactona muestra mayores efectos sobre la excreción urinaria. ⁽¹¹⁾

La espironolactona tiene escaso o ningún efecto sobre la hemodinámica renal y no altera la filtración glomerular. ⁽¹¹⁾

Al igual que otros diuréticos ahorradores de potasio, la espironolactona puede causar hiperpotasemia y por eso su uso se contraindica en sujetos que ya la padecen o que tienen una alta probabilidad de presentarla. La espironolactona también puede causar acidosis metabólica en pacientes con cirrosis. Los salicilatos reducen la secreción tubular de canrenona (otro miembro de este grupo), así como la eficacia diurética de la espironolactona, y esta última altera la depuración de glucósidos cardiotónicos. ⁽¹¹⁾

Debido a su estructura esteroide, la espironolactona causa ginecomastia, impotencia, libido disminuida, hirsutismo, enronquecimiento de la voz e irregularidades en el ciclo menstrual. ⁽¹¹⁾

Al igual que otros diuréticos ahorradores de potasio, la espironolactona a menudo se administra junto con diuréticos tiazida o de asa en el tratamiento de edema e hipertensión. Esta combinación incrementa la movilidad del líquido de edema, en tanto que causa menos perturbaciones en la homeostasis del potasio. La espironolactona en particular, es útil en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario y en el edema resistente relacionado con el hiperaldosteronismo secundario (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ascitis grave). Se considera como el diurético más adecuado en sujetos con cirrosis hepática. ⁽¹¹⁾

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)

El papel del sistema renina angiotensina es pivote en la regulación de la presión sanguínea. ^(71,82) El angiotensinógeno es un conocido precursor de la angiotensina, el cual es inicialmente sintetizado en el hígado y secretado al plasma en forma de una proteína α -L globular. ⁽⁷²⁾ La renina convierte el angiotensinógeno en un decapeptido con propiedades vasoconstrictoras llamado angiotensina. ^(11,51,71,72,82) A su vez, la angiotensina I es convertida en un octapeptido más potente llamado angiotensina II, mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (han sido identificados dos congéneres de angiotensina II, que son biológicamente activos). ⁽⁷²⁾

La angiotensina estimula la secreción de vasopresina, la liberación de prostaglandinas e induce vasoconstricción directa. La angiotensina III es similar a la II, pero posee menor duración de su acción y posiblemente mayor efecto sobre la secreción de aldosterona. No obstante, faltan estudios que den a conocer los principales efectos de esta sustancia. ⁽⁷²⁾

La ECA es una enzima inespecífica encontrada en células endoteliales y es similar a la kininasa II, la cual aparte de su importante función en el sistema renina angiotensina, reconoce a la bradicina (agente vasodilatador) como sustrato. Las kininas producidas en la circulación renal contribuyen al mantenimiento del tono vascular en el riñón, alteran la hemodinamia y antagonizan los efectos de la angiotensina II. ^(72, 73,74,82)

El efecto de la angiotensina II consiste en la vasoconstricción, la retención de sodio y agua, el crecimiento y proliferación celular así como efectos antiproliferativos, los cuales se presentan cuando la angiotensina II se une al receptor de angiotensina. Existen diferentes

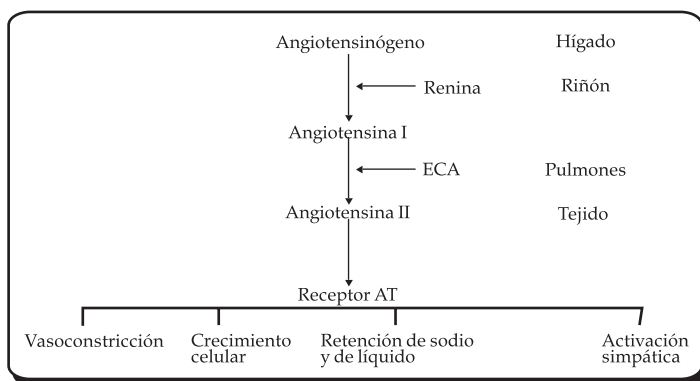
subtipos de receptores de angiotensina: AT_1 , AT_2 y AT_4 . Actualmente, las funciones del receptor AT_2 son parcialmente conocidas y el receptor AT_4 ha sido identificado como un potente regulador del flujo sanguíneo renal; sin embargo, la angiotensina posee más sensibilidad por el receptor AT_1 que es el que posee pronunciadas funciones cardiovasculares. (Ver figura 12). ^(71,72,76,78,82,83)

A MANERA DE RESUMEN PUEDE DECIRSE QUE

Desde hace aproximadamente 40 años, se ha demostrado que la angiotensina II es un importante regulador de la función cardiovascular, por tanto, la habilidad para reducir las cifras de angiotensina II con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ha constituido un avance importante en la terapéutica de la hipertensión. ^(11,72,76) La angiotensina II mantiene la presión sanguínea por dos mecanismos principales, cada uno de los cuales responde a una serie compleja de acciones farmacológicas. A nivel vascular produce vasoconstricción. A nivel renal inhibe la excreción de agua y del ion sodio (Na^+). Como se mencionó anteriormente, la totalidad de las acciones fisiológicas que interesan se ejercen a través del receptor AT_1 (como se verá más adelante bajo el título Antagonistas del receptor de angiotensina ARA II).

Figura 15

Formación de angiotensina II y funciones cardiovasculares mediadas por el receptor AT₁



Fuente: Elliot, HL; Connell, JMC; McInnes, GT. 2000. Cardiología. Parte IV. Department of Medicine and Therapeutics. University of Glasgow, Gardiner Institute. Barcelona.

El bloqueo de la acción de la angiotensina II resulta en un descenso de la presión sanguínea. Hasta ahora se han aplicado dos mecanismos farmacológicos para lograrlo:

1. Impedir el paso de angiotensina I a angiotensina II para inhibir la enzima angiotensina convertasa, mediante los fármacos IECA.
2. Antagonizar la acción de la angiotensina II sobre el receptor AT₁, mediante los fármacos ARA II.

El captopril fue el primer fármaco inhibidor de la enzima angiotensina convertasa o convertidora de angiotensina, que se investigó para tratar hipertensión. Desde entonces, también están disponibles:

Enalapril
Lisinopril
Ramipril
Moexipril
Cilazapril
Trandolapril

Enalaprilato
Quinapril
Benazepril
Fosinopril
Perindopril

El enalapril marcó la pauta que han seguido el resto de los IECA, mediante algunos cambios estructurales en la molécula, como son: (1,3,11,74)

1. Sustitución del grupo sulfhidrilo por un grupo carboxilo. Un radical carboxilo es imprescindible en cualquier caso, porque sirve para ligar el medicamento a un ion zinc de la molécula de la angiotensina convertasa.
2. Esterificación del grupo carboxilo, con el fin de que la absorción oral sea buena.
3. Presencia del grupo fosfíril. El fosinopril no tiene radical carboxilo, sino un grupo de ácido fosfínico.

Este grupo de fármacos comparten muchas de sus propiedades básicas: son fármacos bien tolerados, pueden generar hipotensión, tos e hiperkalemia; por tanto, algunas pocas diferencias son las que marcan claramente la pauta que debe seguirse para su uso en la terapéutica: (74)

1. La gran mayoría requieren de la biotransformación hepática (hidrólisis) para ser activados. La necesidad de activación hepática implica que la durabilidad de la actividad es mayor y también que el efecto se modifica en mayor o menor grado si hay disfunción hepática. Los únicos que no son prodroga son el captopril y el lisinopril. (1,2,67,74)
2. En general podría decirse que son metabolizados por el hígado y eliminados tanto por el riñón (en cantidades más importantes) como por el hígado. Sin embargo, el lisinopril es el único que no requiere metabolismo hepático.

3. Cada día se encuentran más diferencias entre ellos, respecto a su acción sobre la ECA tisular.
4. La farmacocinética y principalmente los picos de acción son clínicamente relevantes para seleccionar el IECA más indicado a utilizar como unidosis diaria. Así, el fosinopril, ramipril y trandolapril presentan picos mínimos de 50 por ciento o más.

Se ha comprobado que estos fármacos son muy útiles en la terapéutica de la hipertensión debido a su eficacia y su espectro muy favorable de efectos secundarios, lo cual aumenta el apego a la prescripción. (3,11,72,74,78)

MECANISMO DE ACCIÓN

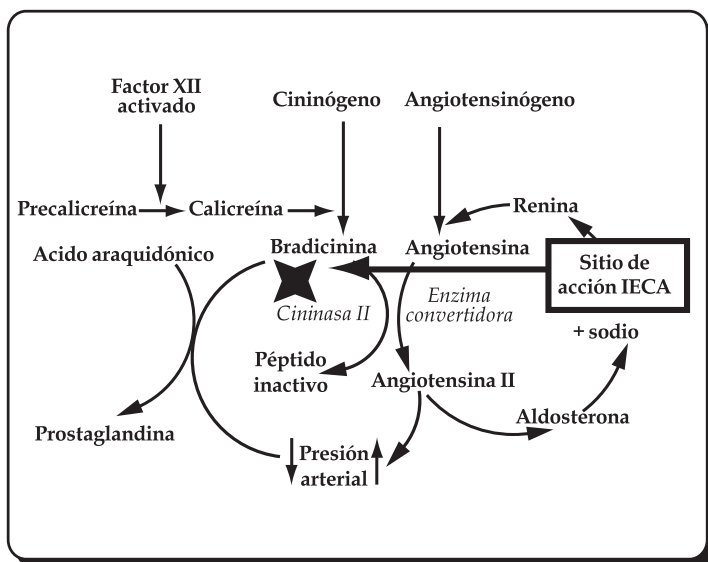
Los IECA comparten un mecanismo de acción común: inhiben la enzima que convierte el decapeptido biológicamente inactivo angiotensina I al octapéptido biológicamente activo angiotensina II; es decir actúa inhibiendo la enzima angiotensina convertas. (Ver figura 13).

Cuando estos fármacos impiden la formación de angiotensina II, se origina una dilatación del torrente circulatorio, debido a que esta sustancia es una de las más potentes presoras naturales (curiosamente no aparece una activación refleja del simpático), que incrementa la contracción del músculo liso vascular a la vez que promueve la retención renal de sodio. (67,77,78) Por consiguiente, la inhibición de la conversión de angiotensina I en angiotensina II activa debe reducir las influencias vasoconstrictoras y promover la excreción urinaria de sodio; sin embargo, la enzima convertidora que separa dos péptidos de la angiotensina I, se ha identificado también como cininasa II, enzima que convierte a la bradisinina

en péptidos inactivos. Por tanto, la administración de un IECA no sólo reduce la concentración de angiotensina II, sino que también produce acumulación de bradicinina y de otras prostaglandinas vasodilatadoras. Estas últimas contribuyen a la acción vasopresora de los IECA, como se demostró con la reducción de la reacción hipotensora de este tratamiento cuando se administró un inhibidor de prostaglandinas como es la indometacina. (71,72,73,75,77,82,83)

Las funciones endocrinas generales de la angiotensina II actualmente pueden considerarse fenómenos controladores a corto plazo de la homeostasia cardiovascular. Las funciones autocrinas locales de la angiotensina II reveladas hasta ahora sugieren una función trófica importante de este péptido sobre el tejido miocárdico y vascular. Estas últimas influencias morfológicas pueden resultar moduladoras importantes a largo plazo de la función cardiovascular. (11,77) Las consecuencias del tratamiento inhibitor crónico de la enzima convertidora de angiotensina se atribuyen a la inhibición de las acciones tanto generales como locales de la angiotensina II.

Figura 16
Enzima convertidora de angiotensina y cininasa II



Fuente: Topol, E. Cardiología intervencionista. 3ª edición. Mc Graw Hill Interam. México.

Los IECA producen un bloqueo competitivo de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II, reduce los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II, potente vasoconstrictor arteriovenoso, que aumenta el tono simpático y libera vasopresina y aldosterona con la consiguiente retención hidrosalina. (2,51,71,78,83) La inhibición de la enzima de conversión impide además la degradación de cininas, que son potentes vasodilatadoras en sí mismas, y aumenta la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras (E2 y F2) y óxido nítrico. (2,71,83)

Cuadro 3

Hipertensión	Falla cardíaca congestiva	Disfunción de ventrículo izquierdo	Prevención de infarto, muerte cardiovascular.
Todos	Captopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Quinapril Ramipril	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril	Ramipril

Fuente: Waugh, WJ. Factors to consider in selecting an angiotensine converting enzyme inhibitors. Am J Health Sys Pharm. 2000.

INDICACIONES

Las aplicaciones fundamentales de los inhibidores de la ECA son el tratamiento de la hipertensión (benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, moexipil, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril) y de la insuficiencia cardíaca congestiva (benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril, trandolapril). Se está estudiando su utilidad en la prevención de la mortalidad postinfarto y de nefropatía diabética. (3,77,81)

A continuación se muestra un esquema de los usos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA):

Aunque los IECA han mostrado su seguridad y eficacia en todos los tipos de pacientes hipertensos, (2,3,72) están especialmente indicados en HTA asociada a EPOC o asma, diabetes, depresión, gota, hiperlipidemia, vasculopatías, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, alteraciones metabólicas, nefropatías, postransplante renal o en HTA grave resistente a otros tratamientos, (72,75,77,78,80,81) así como en pacientes post infartados

con función ventricular comprometida. (72,77,80) Al respecto, cabe mencionar que, en 1997, el cuarto reporte del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-IV), ente líder de opinión para todo lo relacionado con la hipertensión arterial, indicó que los IECA no deben recomendarse como terapia antihipertensiva de primera línea, pero establece y recalca las ventajas que representan en el tratamiento de hipertensos con falla cardíaca congestiva, infarto del miocardio previo con disfunción sistólica y diabéticos tipo I con proteinuria. (62,73)

Cada vez se cuenta con más pruebas de que los IECA son agentes antihipertensivos importantes, en particular en pacientes de alto riesgo de insuficiencia renal. Hoy se considera que su acción antihipertensiva puede separarse de su acción renoprotectora. Algunos estudios clínicos muestran un menor deterioro de la función renal al emplear un IECA, beneficio que se ha atribuido a la preservación de un equilibrio favorable entre la constricción arteriolar aferente y eferente a nivel del glomérulo, gracias a los IECA. (1,2,3,72,74,77)

En los pacientes diabéticos, los IECA'S son fármacos altamente eficaces para el control de la presión arterial, a la vez que confieren algunas ventajas en esta población, gracias a que:

- Han mostrado grandes beneficios en la nefropatía diabética mediante propiedades farmacológicas independientes al efecto antihipertensivo, (72,77,81) principalmente al tornar lenta la aparición de glomerulopatía diabética. También se ha demostrado que son eficaces para disminuir la progresión de otras formas de nefropatía crónica, como glomerulosclerosis. (58,84,85)
 - Múltiples estudios han definido claramente que estos fármacos logran disminuir el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares en el paciente diabético. (77,81)
- Algunos autores consideran a estos medicamentos, de elección en hipertensos diabéticos con microalbuminuria,

albuminuria manifiesta o nefropatía diabética (captopril). (58,84,85)

- Aparentemente los IECA inducen una respuesta hipoglucémica que puede ser aprovechada para el control de los niveles de glicemia. (72,81)
- No aumentan la insulino resistencia en el paciente diabético, por el contrario, se cree que podrían mejorarla. (72,81)

Además, los IECA son los fármacos inicialmente preferidos en la terapéutica de hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los pacientes con hipertensión y cardiopatía de origen isquémico que presentan anormalidades de la función sistólica del ventrículo izquierdo son idóneos para la terapéutica con inhibidores de la ECA; esto incluye el tratamiento durante el período inmediato después de infarto, pues se ha demostrado gran mejoría de la función ventricular, así como una importante reducción de la morbilidad y mortalidad. (58,73,77,78,79,80) Todos los autores coinciden en que la falla cardiaca congestiva es una indicación clara para los IECA. (3,77)

COMBINACIÓN CON OTROS FÁRMACOS

Las consecuencias endocrinas de la inhibición de la biosíntesis de angiotensina II tienen importancia en diversos aspectos del tratamiento de la hipertensión. Dado que los IECA aminoran la respuesta normal de la aldosterona a la pérdida del Na^+ , disminuyen la función normal de esta última para oponerse a la natriuresis inducida por diuréticos. Su asociación con diuréticos tiazídicos o de asa aumenta su potencia antihipertensiva (efecto sinérgico) y reduce los efectos metabólicos de estos, y reducen las dosis de ambos. **Esto significa que incluso dosis muy pequeñas de estos últimos mejoran de manera sustancial la eficacia antihipertensiva de los IECA.** Por otra parte, el uso de diuréticos a dosis altas, junto con estos fármacos favorece la reducción excesiva de la presión arterial y

pérdida del Na⁺ en algunos pacientes. (3,78,84,85) Además, podría decirse que su efecto antihipertensivo se ve potenciado en pacientes con restricción de sal. (67)

La atenuación de la producción de aldosterona causada por los IECA también influye sobre la homeostasia del ion potasio (K⁺). No obstante, solo hay un incremento muy pequeño y sin importancia clínica del K⁺ plasmático, cuando se utilizan solos, en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en algunos individuos con insuficiencia renal, tal vez ocurra retención sustancial del K⁺. Cuando se utilizan IECA con otros fármacos que generan retención del K⁺, deberá considerarse la posibilidad de que aparezca hiperpotasemia; entre estos agentes se incluyen: (11,59,72,73)

- Diuréticos ahorradores del K⁺ (amilorida, triamtereno, espironolactona).
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S).
- Complementos del K⁺.
- Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos.

Puede decirse que todos los pacientes bajo tratamiento con IECA'S se deben monitorear las concentraciones de potasio y tener cuidado al consumirlo.

Algunos estudios han mostrado una eficacia superior de ciertas asociaciones de tiazida + IECA frente a cada uno de ellos de forma individual, son estas muy útiles como tratamiento alternativo cuando no hay respuesta a la monoterapia. También puede ser positiva su asociación con bloqueadores de los canales de calcio y, aunque menos estudiada, con β-bloqueadores como tratamiento alternativo en pacientes hipertensos que no responden a la monoterapia o en los que ésta no es tolerada. (78,86)

VENTAJAS

Sus principales ventajas son: (59,64,72,73,74,76,77)

1. Actúan directamente sobre uno de los componentes fisiopatológicos del cuadro (el sistema renina angiotensina).
2. Mantienen su acción durante la administración prolongada de estos.
3. La tolerancia es bastante buena.
4. Son complemento natural de los diuréticos no ahorradores de potasio, pues ahorran potasio.
5. No es posible señalar grandes diferencias entre estos fármacos y las que aparecen sobre todo a nivel de efectos secundarios y de farmacocinética (principalmente biodisponibilidad).
6. En eficacia terapéutica parecen todos muy similares, aunque el captopril y el enalapril son los fármacos más estudiados del grupo.
7. Disminuyen la mortalidad y la sintomatología asociada a la falla cardiaca congestiva.
8. Previenen la progresión de la dilatación del ventrículo izquierdo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con falla o sin falla cardiaca congestiva.
9. Muestran grandes beneficios post infarto. Incluso, el ramipril es considerado un vasculoprotector en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los IECA son bien tolerados por la mayoría de los pacientes, sus principales efectos adversos son: tos seca persistente, hipotensión postural, retención de potasio y, raramente, angioedema grave. (2,311,51,72,77,78)

Para efectos de comparación, solo cabe dividir a los IECA en el captopril (con radical sulfhidrido) y en el resto (con radical carboxilo). La mayor parte de los efectos secundarios que aparecían inicialmente con el captopril eran dependientes de la dosis y no se producen con las dosificaciones actuales, pero, aun así, presenta una incidencia superior de efectos como alteraciones del gusto y erupciones cutáneas respecto a los

IECA de radical carboxílico (6 por ciento frente a 1 ó 2 por ciento). En cambio, la tos es un efecto adverso frecuente y no ha disminuido con la introducción de los nuevos inhibidores de la ECA. Por el contrario, se ha hecho más evidente por la mayor duración de acción de los nuevos agentes. ⁽¹¹⁾ Asimismo, los grupos sulfhidrilo son los relacionados con efectos como rash, síndrome nefrótico y neutropenia. ⁽⁷⁷⁾

Cabe destacar que en la mayoría de los pacientes no hay cambio apreciable de la tasa de filtración glomerular después de proporcionar un IECA; sin embargo, en personas con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en un riñón único, la administración de un IECA reducirá la fracción de filtración y causará decremento sustancial de la tasa de filtración glomerular. ^(83,84)

Al usar un IECA en hipertensos se requiere precaución en varios aspectos. El angioedema constituye un efecto adverso infrecuente pero grave y en potencia letal de todos los IECA. De este modo, los pacientes en quienes se inicia tratamiento con estos fármacos, deben recibir advertencias específicas con respecto a que suspendan su uso, ante cualquier signo de angioedema. ^(1,2,3)

En los pacientes con depleción de sodio, podría aparecer hipotensión sintomática tras la primera dosis. ⁽⁷⁷⁾

Dosis

Después de la dosis inicial, quizá disminuya considerablemente la presión arterial en algunas personas; esta respuesta a la dosis inicial está en función de la actividad de la renina plasmática, previa al tratamiento. La probabilidad de una disminución inicial considerable de la presión arterial es la razón para usar dosis bajas al comenzar la terapéutica. (Ver tabla 9). ^(1,4)

Tabla 9

**Comparación de dosis para los inhibidores de la ECA
más utilizados en el tratamiento de hipertensión**

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis usual (mg)	Dosis máxima (mg)
Captopril (Prototipo)	12,5-25 bid o tid	12,5-25 incrementa en intervalos de 1 a 2 semanas a más de 50 tid.	150 tid
Benazepril	20-40/día en unidosis o dividida en 2 dosis.	20-40/d en unidosis o dividida en 2 dosis.	40/día
Enalapril	2,5-5 /día	10-40/d dividido en 1-2 dosis	40/día
Enalaprilato (IV)	1,2 mg quid administrando cada dosis en 5 min	Han sido toleradas dosis de 5 mg quid por periodos de 36h	Han sido toleradas dosis de 5 mg quid por periodos de 36h
Fosinopril	10/día	20-40/día en dos dosis	40/día
Lisinopril	10/día	10/d aumentando 5-10 mg/d en periodos de 1 a 2 semanas	40/día
Moexipril	7,5 en unidosis una hora antes de comer	7,5-30/día dividida en 1-2 dosis una hora antes de las comidas	30/día
Perindopril	4/día	4-8/día	16/día
Quinapril	10/día en unidosis	20-80/día	80/día
Ramipril	2,5-5/día unidosis	2,5-5/día unidosis	20/día

Fuente: Lacy, C; Armstrong, L; Goldmam, M y Lance, L. Drug information Handbook 2000-2001. 8ª edición. De Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comprimidos. EE.UU.

FARMACOCINÉTICA

En cuanto a farmacocinética, el **captopril** tiene un inicio de acción mas rápido y duración más corta que la de los demás. Tiene que administrarse dos veces al día, lo cual es un ligero inconveniente en sus aplicaciones usuales, porque todos los medicamentos posteriormente comercializados tienen la comodidad de la unidosis diaria. **No obstante, algunos autores lo consideran el IECA de elección en urgencias hipertensivas, por la rapidez de acción.** (3,11,72) En la tabla 10, se observan las diferentes propiedades farmacocinéticas de los IECA'S.

Tabla 10
Comparación de las propiedades farmacocinéticas
de los inhibidores de ECA

Fármaco	Unión a proteínas (%)	Inicio de acción (min)	Pico máx (h)	Vida media (h)	Ruta de metabolismo	Ruta de excreción
Captopril (Prototipo)	25-30	15-60	30-90 minutos	<3	Hígado	Renal 95%, 40-50% como captopril y el restante como metabolitos
Benazepril	96,7	60	0,5-1h	0,6	Hígado, metab. activo: benazeprilat	Predominantemente renal. Biliar 11-12%
Enalapril	-	60	1		Hígado, por hidrólisis	Renal 60%, y fecal 33%.
Enalaprilato	50-60	15 (IV)	15 minutos	11	Metab. activo: enalaprilato	La mayoría como enalaprilato.
Fosinoprilat	97-98	60	2-4	11,5	Ninguno	Renal 100% como enalaprilato
Lisinopril	Ninguna	60	7	12	Hígado, gastrointestinal. Metab. activo: Fosinoprilato	Renal 44-50%, fecal 46-50%
Moexipril	50	60	1,5	1,3	Ninguno	Renal 100% como lisinopril
					Hígado y otros órganos.	Renal 13%, fecal 53%.
					Metab. activo: moexiprilato	Renal 75%, fecal 25%
Perindopril	60	120	3-7	0,8-1	Hígado por hidrólisis. Metab. activo: perindoprilato.	
Quinaprilato	97	60	1	3	Hígado por hidrólisis. Metab. activo: perindoprilato.	Renal 61%, fecal 25%
					Hígado, gastrointestinas, tejido extravascular. Metab. activo: quinaprilato	
Ramipril	73	60-120	1	5,1	Hígado	Renal 60%, fecal 40%
Trandolapril	>80	2	1	6	Hígado. Metab. activo trandolaprilato.	Renal 33%, fecal 66%.

Como se muestra en la tabla 10, la gran mayoría requiere de la biotransformación hepática (hidrólisis) para ser activados. La necesidad de activación hepática implica que la duración de la acción es mayor y también que el efecto se modifica en mayor o menor grado si hay disfunción hepática. (1,2,67,74)

EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Los inhibidores de la ECA no han de usarse durante el embarazo, hecho que debe comunicarse a las pacientes en edad reproductiva. Están contraindicados en el embarazo por sus efectos teratogénicos y la posibilidad de causar muerte fetal y neonatal. Su uso debe discontinuarse inmediatamente en el embarazo. (2,3,11,51,72,77)

LACTANCIA

Depende de cada fármaco, así es su concentración en leche materna y aun cuando no se han reportado problemas en el ser humano debe evaluarse individualmente la relación riesgo beneficio. (3)

SEGURIDAD

Con la experiencia clínica extensa, los IECA se han convertido en agentes terapéuticos importantes para la hipertensión general, con eficacia y seguridad demostradas y una tasa elevada de aceptación por los pacientes.

La eficacia de los inhibidores de la ECA para reducir la presión arterial en casos normales e incluso la hipertensión con renina baja, ha sugerido que en el desarrollo de hipertensión general son importantes otros

factores distintos a la actividad plasmática de renina circulante. Lo anterior pone en relieve que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina tiene otra acción, además de la mencionada anteriormente. ⁽⁷⁵⁾

Los IECA disminuyen la presión arterial en sujetos normo e hipertensos y, a diferencia de otros vasodilatadores, este efecto no se acompaña de cambios en la frecuencia cardíaca o del volumen minuto, ni de activación neurohumoral o retención hidrosalina. No producen hipotensión postural, taquicardia, HTA de rebote, alteraciones metabólicas, depresión, alteraciones del sueño o impotencia, y reducen la resistencia a la insulina. ^(2,3,51,78,79,81) No modifican la tasa de filtración glomerular, producen diuresis y natriuresis, aumentan la retención de potasio y facilitan la excreción renal de ácido úrico. ^(2,3,51,78,39)

Por el momento, no se dispone de evidencias de su influencia sobre la morbilidad o la mortalidad cardiovascular asociadas a la HTA, aunque sí han demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tras infarto de miocardio (en pacientes con fracción de eyección reducida) al mitigar la dilatación ventricular izquierda. ^(3,51,59,79,80,81,83) Han demostrado su eficacia en la reducción del desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos (a medio y largo plazo) y en enlentecer la progresión de enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente y con alteración moderada de la función renal. ^(2,3,59,78,80,81,84,85)

INTERACCIONES

140

En la siguiente tabla se observan las principales interacciones farmacológicas de los IECA'S.

Tabla 11
Principales interacciones farmacológicas
de los IECA's

Fármaco causante	Categoría del fármaco afectado y efecto	Descripción
Antiácidos	IECA's: disminuyen	Disminuye la biodisponibilidad de los IECA's. Puede ser más favorable con captopril. Separar la administración en 1-2 horas.
AINES (indometacina)	IECA'S: disminuyen	Reduce los efectos hipotensores de los IECA'S. Esto es más notorio ante niveles bajos de renina o en pacientes hipertensos dependientes de volumen.
IECA'S	Alopurinol: aumenta	La administración concomitante puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
IECA'S	Digoxina: disminuye	Aumentan los niveles plasmáticos de digoxina
IECA'S	Litio: aumenta	Aumentan los niveles plasmáticos de litio y se pueden presentar síntomas de toxicidad.
IECA'S	Preparados con potasio, diuréticos ahorradores de potasio: aumenta	La administración concomitante puede elevar los niveles de potasio
Rifampicina	Enalapril: disminuye	Efectos disminuidos por la rifampicina
IECA'S	Probenecid	Aumentan los niveles de captopril y podría disminuirse la aclaración
IECA'S	Diuréticos	Se presenta una actividad hipotensora aditiva

Fuente: Lacy, C.; Armstrong, L.; Goldman, M. y Lance, L. Drug information Handbook 2000-2001. 8ª edición. De Internacional American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. EE.UU.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Deberían prescribirse dosis bajas en pacientes con alteraciones renales para evitar una posible hiperkalemia (2,3,84,85) y evitarse su uso en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales; debe realizarse una estrecha monitorización de los pacientes, ante la posibilidad de que aparezca una insuficiencia renal reversible. (2,3,77)

Es importante considerar el riesgo beneficio de la administración en pacientes con enfermedad cerebrovascular, isquemia cardiaca, enfermedades autoinmunes severas (lupus eritematoso, escleroderma), diabetes mellitus, transplante renal. ⁽³⁾

El efecto hipotensor es tanto más intenso, cuanto más activo sea el sistema RAA. En caso de falta de agua en el organismo, en la insuficiencia cardiaca o en la estenosis de la arteria renal, el sistema RAA está activado y se corre el riesgo, al inicio del tratamiento, de que aparezca un peligroso descenso de la presión sanguínea. ⁽⁵¹⁾

Al usar IECA en hipertensos se requiere precaución en varios aspectos. El angioedema constituye un efecto adverso infrecuente pero grave y en potencia letal de todos los IECA. De este modo, los pacientes en quienes se inicia tratamiento con estos fármacos, deben recibir advertencias específicas con respecto a que suspendan el uso, ante cualquier signo de angioedema. ⁽³⁾

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARAII)

Los fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II son agentes relativamente nuevos autorizados para el tratamiento de la hipertensión, los cuales pueden también desarrollar un papel importante en la insuficiencia cardiaca. Han sido reconocidos como posibles fármacos hipotensores de primera línea; sin embargo no han sido aprobados como tales. ^(3,82,83)

- Los ARA II conocidos son: ⁽⁸⁷⁾
- Losartán
- Valsartán
- Candesartán
- Irbersartán
- Telmisartán
- Eprosartán

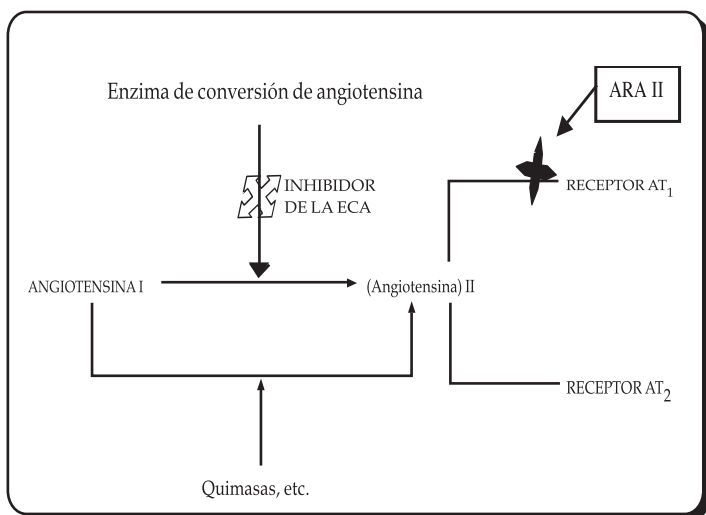
El losartán es el fármaco prototipo de este grupo y también el más estudiado, que cuenta con importantes estudios de eficacia y seguridad; se permitió su aprobación por FDA a partir de 1995 para el tratamiento de hipertensión.

La importancia de la angiotensina II en la regulación de la función cardiovascular (ver inhibidores de la angiotensina convertasa) ha conducido a la síntesis de antagonistas no péptidos de receptores de la angiotensina II para uso clínico (ARA II). Al evitar los efectos de esta última, estos fármacos relajan el músculo liso y así favorecen la vasodilatación, incrementan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático y disminuyen la hipertrofia celular.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los ARAII bloquean de forma competitiva y selectiva los receptores AT_1 (inhiben la acción de la angiotensina II), por lo que presentan una acción antihipertensiva gradual e independiente de la edad o el sexo del paciente, que se acompaña de una regresión de la hipertrofia cardíaca y del remodelado vascular. (Ver figura 17). ^(51,72,82)

Figura 17
Sitio de acción de los ARA II en el sistema RAAS
(sistema renina angiotensina II aldosterona)



Fuente: Lullmann H.; Mohr, K., Ziegler, A. Atlas de Farmacología. 1992. Ediciones Científicas y Técnicas Masson y Salvat. España.

El subtipo de receptor AT₁ de la angiotensina II está localizado de manera predominante en el tejido vascular y miocárdico, así como en cerebro, riñones y células glomerulosas suprarrenales, que secretan aldosterona. El subtipo AT₂ de receptor de angiotensina II se encuentra en la médula suprarrenal y posiblemente en el sistema nervioso central, pero en la actualidad no se cree que participen en la hemostasia cardiovascular. ⁽¹¹⁾

La inhibición de la ECA no consigue un bloqueo completo del RAAS porque la angiotensina II puede generarse por vías enzimáticas ajenas a la ECA, como la quimasa, la catepsina y la GAGE (enzima generadora de angiotensina II sensible a quimiostatina). Además, la ECA es activa en otras vías metabólicas y muy especialmente en forma de quinasa II es responsable de la degradación de las quininas vasoactivas, especialmente la

bradiquinina; por lo tanto, la degradación de las quininas se inhibe durante el tratamiento con IECA lo que resulta en la acumulación de quininas. Lo que ha sido implicado en la generación de tos que causan los IECA. Los ARAII, por su parte, no ejercen efecto sobre las vías de las quininas, sino que actúan directamente sobre el receptor AT_1 . ^(3,11,83)

Las características de fijación de estos fármacos al receptor AT_1 no se pueden clasificar de competitivas según la terminología farmacológica clásica, sino que las características de fijación les confieren un efecto antagonista de mayor duración. Se han utilizado términos como: no competitivo, insuperable e irreversible. ⁽⁸³⁾

VENTAJAS

En teoría, los ARA II también superan algunas de las desventajas de los inhibidores de la ECA, que no sólo evitan la conversión de angiotensina I en angiotensina II, sino también la desintegración (mediada por enzima convertidora de angiotensina) de la bradicinina y la sustancia P. ⁽¹¹⁾

Dos de los efectos adversos de los inhibidores de la ECA, el angioedema y la tos, no se han relacionado con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. ^(2,3,11,72,75,76)

Sus propiedades y contraindicaciones son similares a los IECA, si bien sus efectos adversos son escasos (astenia, mareos, cefaleas). ^(3,11,72,75,76,78,82) Con las mismas indicaciones que los IECA, podrían considerarse una alternativa a estos en pacientes que no toleran la tos, urticaria o angioedema asociados a los IECA'S. ^(72,76,82)

En resumen, bloquear los receptores de angiotensina tiene dos ventajas sobre la inhibición de la ECA:

1. No se produce acumulación de quininas, por lo cual se evitan los posibles efectos adversos derivados del fenómeno.
2. El bloqueo es más completo, porque no sólo antagoniza la angiotensina II producida por la ECA, sino también la generada por vías enzimáticas alternativas.

INDICACIONES

Dados los diferentes mecanismos por los cuales actúan, no es seguro que los efectos de los inhibidores de la ECA y los antagonistas del subtipo de receptores AT1 de la angiotensina II serán equivalentes en el tratamiento de la hipertensión. Datos tempranos sugieren que la reducción máxima de la presión arterial que se logra con el losartán no es tan grande como aquella que se obtiene con un inhibidor de la ECA. La mayoría de estudios comparativos favorecen a los IECA en el control de la hipertensión, no obstante, destacan a los ARA II como la mejor alternativa en caso de que los IECA estén contraindicados, o sea necesaria su suspensión por efectos adversos. (75,76,82)

El efecto completo de los ARA II sobre la presión arterial no se observa de manera característica sino hasta de tres a seis semanas después del inicio del tratamiento. (1,11)

Aún no hay evidencia de que los ARA II reduzcan la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, sin embargo, algunos estudios han arrojado resultados favorables ante insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia ventricular izquierda. (82,83)

COMBINACIÓN CON OTROS FÁRMACOS

Usualmente se han combinado con hidroclorotiazida, lo cual simplifica la administración de los fármacos en los pacientes y favorece el apego a la prescripción. (2,3,82,83)

Dosis

La tabla siguiente muestra las dosis más utilizadas de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

Tabla 12
Dosis de los antagonistas de los receptores de angiotensina

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)	Dosis máx (mg)
Losartán (Prototipo)	25-50 qd	25-100 qd o bid	100 bid
Irbesartán	75-150 qd	150-300 qd	300 qd
Valsartán	80 qd	80-320 qd	320 qd
Candesartán	4-8 qd	8-32 qd o bid	32 bid
Telmisartan	40 qd	40-80 qd	80 qd
Eprosartan	600 qd	400-800 qd o bid	800 bid

Fuente: Rodgers, J; Patterson, J. Angiotensin II receptor blockers; Clinical relevance and therapeutic role. Am J. Health Syst Pharm. 2001.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS E INTERACCIONES

Cabe destacar que solo el candesartán actúa como prodroga, no obstante, el losartán posee un metabolito activo E 3174, que es 40 veces más potente. En la tabla 13 (ver en la siguiente página), se muestran las propiedades farmacocinéticas de los ARA II.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que con los IECA, debe esperarse que con ARA II ocurran los efectos adversos de los inhibidores de la ECA que dependen de inhibición de las funciones relacionadas con la angiotensina II. Estos incluyen hipotensión, hiperpotasemia y función renal disminuida, incluso la relacionada con estenosis bilateral de la arteria renal y estenosis de la arteria de un riñón solitario. Es más probable que sobrevenga hipotensión en quienes la presión arterial depende mucho de la angiotensina II, incluso en aquellos con disminución de volumen

(ej. con diuréticos), hipertensión renovascular, insuficiencia cardiaca y cirrosis; en tales enfermos es esencial iniciar el tratamiento con dosis bajas y prestar atención al volumen sanguíneo. (75,82,83)

La hiperpotasemia solo se presenta con otros factores que alteran la homeostasia del K^+ como la insuficiencia renal, ingestión excesiva del K^+ y el uso de fármacos que favorecen la retención de este último. (72,75,78)

En contraste con los inhibidores de la ECA, aún no se conocen bien los efectos adversos de los ARA II que son independientes de la disminución de los efectos de la angiotensina II. Astenia, mareos y cefaleas pueden presentarse con baja incidencia, pero no se ha observado ni tos ni angioedema. (1)

Tabla 13
Propiedades farmacocinéticas e interacciones de los ARA II

Fármaco	Bio-disponibilidad	Interacción con comida	Interacción con fármacos	Cp máx. proteínas (%)	Unión a Metabolito:	Metabolismo media (h)	Vida (%)	Eliminación
Losartán (Protipo)	33	Disminuye un 10% la biodisponibilidad	Rifampicina Fluconazol	1 (Metabolito) 99.8	98.7	CYP 2C9 Y 3A4	2 (Metabolito)	35 renal y 60 biliar
Valsartán	10-35	Disminuye un 50% el	-	2-4	94-97	-	6	10 renal y >80 biliar
Irbesartán	60-80	-	-	1,5-2	90	Glucuronidación oxidativa y conjugación CYP 2C9	11-15	20 renal y 80 biliar
Candesartán	15	-	-	3-4	99.5	O-Desmetilación	-	33 renal y 67 biliar
Telmisartán	42-58	Disminuye un 6-26% la Biodisponibilidad	Digoxina	0,5-1	>99,5	Solo 11% se biotransforma	24	>97 biliar
Eprosartán	13	Se prolonga la absorción	-	1-2	97,9-98,6	Glucuronide o conjugado	5-9	7 renal y 90 biliar

Fuente: Carlson, J. Antihypertensive agents: mechanisms of action, ssafety profiles, and current uses in children. Curr Ther Res. 2000.

EMBARAZO

En general, pertenecen a la categoría C durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, pasan a ser categoría D durante el segundo o tercer trimestre. Por tanto, debe contraindicarse el uso de estos, principalmente a partir del segundo trimestre de embarazo. ⁽²⁾

LACTANCIA

Si bien todavía se desconoce si estos fármacos son secretados en la leche materna humana, se han detectado volúmenes importantes en la leche de animales de experimentación. En consecuencia, no han de proporcionarse en mujeres que amamantan. ⁽²⁾

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

Durante la estimulación eléctrica de la membrana celular del músculo cardiaco, así como de la célula del músculo liso, circulan diferentes corrientes de iones, entre ellas una corriente de calcio. De esta forma, los antagonistas de calcio son las sustancias que inhiben la entrada del ion Ca^{+2} a estas zonas. Los antagonistas del calcio conocidos pertenecen a varios grupos farmacológicos: ^(2,51,54,65)

Dihidropiridinas

Acción exclusiva en canales de Ca^{+2} .

Acción sobre la conducción cardíaca.

- Amlodipina
- Felodipina
- Isradipina
- Nifedipina
- Nicardipina
- Nisoldipina
- Nimodipina
- Nitrendipina
- Lacidipina

Difenilpiperazinas

Acción exclusiva en canales de Ca^{+2} .

Acción sobre la conducción cardiaca.

- Cinarizina
- Flunarizina

- Lidofiazina

(Actúa también sobre canales de Na^{+} . Propiedades electrofisiológicas complejas.)

Fenilalquilaminas

Verapamilo

Benzodiazepinas

Diltiazem

Agentes misceláneos

Bepridil

Mibefradil

El criterio diferenciador más importante entre los antagonistas del calcio es la acción sobre la conducción cardiaca. Esto condiciona si el fármaco puede usarse o no en arritmias, el perfil de efectos secundarios y la posibilidad de terapia combinada con β -bloqueadores (pues la bradicardia puede ser aditiva). ^(1,11)

MECANISMO DE ACCIÓN

La mayor parte de los fármacos de este grupo fueron desarrollados y comercializados como vasodilatadores de distinto tipo: coronarios, cerebrales o periféricos. La agrupación dentro de la categoría de antagonistas de calcio ha sido posterior y se debe al descubrimiento de que sus variadas acciones tienen un mecanismo farmacológico común. Todos los fármacos de este grupo com-

1. Su acción farmacológica: se debe a la inhibición de la entrada de calcio en las células a través de los llamados "canales lentos". El movimiento de calcio es importante en el proceso de contracción muscular y en la transmisión del impulso nervioso.
2. Aunque se conocen tres tipos diferentes de canales de calcio, todos los fármacos del grupo actúan sobre el mismo tipo (el llamado "canal L"). De hecho tienen diferentes puntos de unión a la misma proteína receptora.
3. La mayoría de los fármacos interfiere con los "canales lentos de calcio" en dosis que no tienen efecto en los "canales rápidos de sodio". Son, por tanto, inhibidores muy selectivos del calcio.
4. Muestran una especificidad notable y no bien comprendida hacia ciertos tejidos. No actúan sobre el músculo esquelético a pesar de ser el tejido de mayor concentración de receptores de calcio del organismo. Su acción se limita a la musculatura lisa arterial (coronaria, cerebral o periférica del miocardio y fibras conductoras del impulso cardiaco). Los distintos fármacos varían en su afinidad hacia cada uno de estos sustratos y ello es el condicionante principal de sus aplicaciones terapéuticas.

Todo esto da como resultado un grupo de fármacos muy heterogéneo cuya notable especificidad (hacia ciertos tipos de tejido y un tipo de canal) hace que tengan muchos menos efectos colaterales de lo que podría esperarse de un inhibidor del transporte de ion calcio.

En resumen, puede mencionarse que estos fármacos inhiben el flujo de entrada de calcio a través de los canales de calcio tipo-L de las membranas celulares, disminuyen así la concentración de calcio y producen vasodilatación arteriovenosa, la cual a su vez reduce la PA. (1,2,3,11,51-56, 59) Los bloqueadores de canales de calcio, independientemente de su eficacia antihipertensiva, presentan propiedades cardiovasculares diferentes debidas

a sus diferencias estructurales, lugar y forma de acción sobre los canales de calcio. Así, verapamilo y diltiazem tienen un efecto inotrópico y cronotrópico negativo más pronunciado (reducen la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular y la contractibilidad); mientras que los derivados dihidropiridínicos –nifedipina y similares– son más vasoselectivos, con acción vasodilatadora periférica, ^(57,59,61,64,65) presentan menos efectos sobre la contractibilidad miocárdica y la conducción cardíaca. ⁽⁶¹⁾

INDICACIONES

Diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo y amlodipina son fármacos que suelen ser seguros y eficaces como tratamiento antihipertensivo en prácticamente todos los pacientes, ^(3,54,57,64,67) no obstante, se consideran especialmente indicados en personas mayores de 60 años y/o en personas que no siguen una dieta hiposódica, así como en HTA asociada a cardiopatía isquémica (excepto nifedipina), vasculopatía cerebral o periférica, migraña, taquicardia supraventricular, hipertrofia miocárdica, ^(59,64,67) hipertensión pulmonar, ^(3,54) alteraciones de la función renal, ⁽⁵¹⁾ asma, diabetes mellitus o dislipemias. ^(54,64)

También es un grupo de fármacos importantes en hipertensos resistentes, así como en pacientes que no toleran o les están contraindicados los diuréticos y los β -bloqueadores. ^(59,64)

Es importante mencionar que la nifedipina sublingual no ha sido aprobada por la FDA como tratamiento de crisis hipertensivas, pues ha sido asociada con hipotensión severa, infarto agudo del miocardio e incluso muerte. ⁽⁵⁴⁾

OTRAS INDICACIONES DE LOS BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

ANGINA DE PECHO

El tratamiento crónico de esta enfermedad puede incluir bepridil, diltiazem, nifedipina, nifedipina, verapamil e incluso isradipina y felodipina, sin evidencia de vasoespasmio. (3,54)

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

El verapamilo y el diltiazem son los únicos fármacos que tienen utilidad en esta indicación. El efecto de la dihidropiridinas sobre la conducción AV es muy inferior o inexistente. (1,3,54)

INFARTO DE MIOCARDIO

Los ensayos realizados con nifedipina y verapamilo no han mostrado diferencias significativas frente a placebo, ni en disminución de mortalidad ni de eventos cardiovasculares no mortales. En algunos casos el efecto ha sido perjudicial: los ensayos han mostrado una tendencia a agravar la insuficiencia miocárdica (ver seguridad y contraindicaciones). El diltiazem es el único antagonista del calcio que parece tener efectos beneficiosos en protección secundaria al infarto en ciertos subgrupos de pacientes (infartos que no presentan modificación de la onda Q, sin disfunción ventricular izquierda), pero no en otros, por lo cual la selección de pacientes tiene mayor importancia que en otros tratamientos postinfarto. En consecuencia, los antagonistas del calcio no suelen considerarse como fármacos de elección en este tipo de tratamientos. (1)

HEMORRAGIA CEREBRAL

Los bloqueadores de canales de calcio no tienen efecto en las consecuencias de la propia hemorragia,

pero la nimodipina puede disminuir de forma significativa las secuelas neurológicas graves o episodios mortales derivados del vasoespasmo cerebral que frecuentemente sigue al episodio hemorrágico. La administración debe comenzar, según datos actuales, antes de 96 horas luego de la hemorragia y continuar durante dos a tres semanas. ⁽¹⁾

JAQUECA

La mayoría de los bloqueadores de los canales de calcio consigue una reducción del orden del 50 por ciento, en la frecuencia de ataques migrañosos, pero sólo la flunarizina y la nimodipina presentan la suficiente selectividad hacia la vasculatura cerebral para conseguir el efecto sin que se produzca vasodilatación periférica significativa.

Con verapamilo se obtiene eficacia parecida, pero con mayores efectos secundarios; con nifedipina la relación eficacia/efectos adversos es aún más desfavorable. El efecto preventivo puede tardar hasta dos meses en manifestarse. ⁽¹⁾

ENFERMEDAD DE RAYNAUD'S

Fármacos como **felodipina, isradipina, nicardipina y nifedipina** pueden ser utilizados en el tratamiento sintomático de este padecimiento. ⁽³⁾

VENTAJAS DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Efecto mínimo en pacientes normotensos, lo que reduce el riesgo de hipotensión ortostática. ⁽⁵⁹⁾

Presentan propiedades natriuréticas y diuréticas. ^(1,11)

Su efecto antihipertensivo se mantiene a lo largo

del tratamiento, no existe el riesgo de aparición de HTA de rebote tras la supresión brusca de este. ^(1,67)

En pacientes con dieta rica en sodio, su eficacia puede ser mayor. ⁽⁵⁹⁾

Aunque no necesariamente modifiquen la progresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias, ⁽⁶³⁾ sí podrían retrasar la aparición de nuevas lesiones. ^(3,67)

Suelen mejorar las vasculopatías.

EFICACIA

Los bloqueadores de los canales del Ca^{+2} son fármacos versátiles con eficacia probada en todos los tipos de pacientes. Parecen ser especialmente eficaces en hipertensión con cifras bajas de renina. En comparación con otras clases de antihipertensores, por medio de monoterapia con bloqueadores de los canales del Ca^{+2} se alcanza, con mayor frecuencia, control de la presión arterial en ancianos y afroestadounidenses, grupos de población en los cuales el estado de renina baja prevalece más. La eficacia de dichos bloqueadores aumenta por medio de la utilización simultánea de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, metildopa, o antagonistas de los receptores β -adrenérgicos. Cuando estos últimos se administran de modo concurrente, el bloqueador de los canales de calcio preferido sería uno del grupo relativamente vasoselectivo (amlodipina, isradipina, nicardipina). Los diuréticos también pueden aumentar la eficacia de los bloqueadores de los canales del Ca^{+2} pero los datos no han sido constantes. ⁽¹¹⁾

DOSIS

En la tabla 14 se comparan las dosis de los distintos antagonistas del calcio más usados. ^(2,54)

Tabla 14
Comparación de dosis para los antagonistas de calcio más utilizados en el tratamiento de hipertensión

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis Usual (mg)	Dosis Máxima (mg)
Nifedipina (Prototipo)	10 tid	10-20 tid	120-180/da
Amlodipina	2,5-5/ día	5-10/ da	10/ día
Felodipina	5/ día	5-10 bid	20/ día
Isradipina	2,5 bid	2,5-5 bid	20/ día
Nicardipina	20 tid		
	Liberación Prolongada: 30/ bid	20-40/ día	
		Liberación Prolongada: 30-60/ bid	120/ da
Nimodipina	-	60 cada 4 horas por 21	-
Nisoldipina	20/ día	20-40/ día	60/ día
Verapamilo	40-80 tid	360-480/ d dividido en 3 dosis	480/ día
	Liberación Prolongada: 120-240/ día	Liberación Prolongada: 240/ día	
Diltizem	30 qid	180-360/ día dividido en 3-4 dosis.	360/ día
Bepridilo	200/ día	300/ día	400/ día
Mibefradilo	50/ día	50-100/ día	100/ día

Fuente: Lacy, C.; Armstrong, L.; Goldmam, M. y Lance, L. Drug information Handbook 2000-2001. 8ª edición. De Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comprimidos. EE.UU.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En la tabla 15 se observan diferencias farmacocinéticas entre los distintos antagonistas del calcio. (2,54)

Tabla 15
Comparación de las propiedades
farmacocinéticas de los antagonistas de calcio

Fármaco	Bio Disponibilidad (%)	Unión a Proteínas (%)	Inicio de acción (min)	Pico máx (h)	Vida media (h)	Volumen de distribución	Ruta de metabolismo	Ruta de Excreción
Nifedipina	Liberac. Inmediata /sostenida: 45-70/86	92-98	20	Liberac. Inmediata /sostenida: 0,5/6	2-5	-	Hígado, Metab. inactivos	60-80% orina, heces, bilis.
Amlodipina	52-88	97	6 h	6-9	33,8	21L/kg	Hígado, Metab. inactivos	Bilis y Pared intestinal
Felodipina	10-25	>99	3-5 h	2,5-5	10-36	10,3 L/kg	Hígado, varias CYP-450, elevado metab. de primer paso. Metab. inactivos. Metab. presistémico.	70% orina y 10% heces
Isradipina	15-24	97	120	0,5-2,5	8	2,9 L/kg	Hígado, elevado metab. de primer paso. Metab. inactivos	90% orina y 10% heces
Nicardipina	35	>95	20	0,5-2	2-4	-	Hígado, metab. de primer paso saturable	60% orina y 35% heces
Nimodipina	13	>95	-	<1	1-2	0,43 L/kg	Hígado, elevado metab. de primer paso	Orina
Nisoldipina	4-8	>99	-	6-12	7-12	4-5 L/kg	Hígado Metab. Presistémico	70%-75% hígado y 6%-12% heces
Verapamilo	20-35	83-92	30	1-2,2	3-7	4,5-7 L/kg	Hígado	70% orina y 16% heces
Diltiazem	40-67	70-80	30-60	Liberac. Inmediata /sostenida: 2-3/6-11	Liberac. Inmediata /sostenida: 3,5-6/5-7		Hígado	Orina
Bepridilo	59	>99	60	2-3	24	-	Hígado	70% orina y 22% heces
Mibefradilo	70-90	>99	-	1-2	17-25	130-190 L	Hígado, metab.	75% bilis y 25% orina.

Fuente: Lacy, C.; Armstrong, L.; Goldmam, M. y Lance, L. Drug information Handbook 2000-2001. 8ª edición. De Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comprimidos. EE.UU.

SEGURIDAD

Su utilización no se asocia a efectos adversos metabólicos, alteraciones electrolíticas, retención hidrosalina, sedación, depresión, hipotensión postural, broncoconstricción o impotencia. (57,59,64) Más bien, presentan propiedades antianginosas y algunos agentes como el

verapamilo y el diltiazem, poseen propiedades antiarrítmicas y revierten la hipertrofia cardiaca y el remodelado vascular. ^(59,64)

Los efectos adversos asociados a su uso afectan el sistema nervioso, aparato digestivo y cardiovascular, en su mayoría se pueden asociar a su acción vasodilatadora y cardiodepresora. ^(3,54,67) Se han descrito principalmente: taquicardia, cefalea, rubefacción (sobre todo con las dihidropiridinas de acción corta) y estreñimiento (verapamilo). ^(3,59,67)

Hoy en día existe la polémica sobre la seguridad de estos fármacos, a raíz de los resultados de algunos estudios, en los que se describe un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares (especialmente infarto de miocardio) e incluso muerte, asociados al uso de dihidropiridinas de acción corta. ^(53,55,56,58,59,60,61,62,65,67) Dicho efecto se ha relacionado con una activación simpática secundaria al potente efecto vasodilatador y no se ha observado con dihidropiridinas de acción prolongada como verapamilo o diltiazem. ⁽⁶⁷⁾ A partir de 1995, inició esta gran controversia con los posibles efectos adversos de los bloqueadores de canales de calcio, en coincidencia con el aumento de reportes por mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio, enfermedades neoplásicas, hemorragia gastrointestinal e incluso mortalidad por cáncer y suicidios. ^(53,55,56,68,69,70)

Se han realizado y se continúan realizando estudios para conocer la influencia real de estos fármacos sobre la morbilidad y la mortalidad asociadas a la HTA; no obstante, ha sido difícil su diseño y comparación significativa. ^(53,58,65,67)

Por el momento, para algunos autores, la relación riesgo/beneficio es desfavorable si se compara con otros antihipertensivos como diuréticos, β -bloqueadores, IECA'S o clonidina; no obstante, las evidencias disponibles parecen insuficientes para desplazar a este

grupo de fármacos en el tratamiento de la HTA en los casos en que están indicados; y, especialmente, en los pacientes con hipertensión grave. ^(60,61,65,66) Por tanto, lo que se recomienda es no utilizar los bloqueadores de canales de calcio como terapia de primera línea en el tratamiento de la hipertensión, a menos que, por alguna razón, estén contraindicados los diuréticos o los β -bloqueadores. ⁽⁵³⁾

Estos fármacos, por lo general, son seguros en pacientes hipertensos con asma, hiperlipidemias, diabetes y disfunción renal. Los bloqueadores de canales de calcio no alteran la tolerancia al ejercicio, ni las concentraciones plasmáticas de lípidos, ácido úrico o electrolitos. ⁽¹¹⁾

EFFECTOS SECUNDARIOS

Edema, mareos, rubefacción, cefaleas, hipotensión, hipertrofia gingival, constipación y taquicardia (dihidropiridinas), son de los efectos secundarios más frecuentes. ⁽¹⁾

EMBARAZO Y LACTANCIA

La mayoría de los bloqueadores de canales de calcio están clasificados como categoría C durante el embarazo. Por otra parte, a pesar de que generalmente se encuentran concentraciones en leche materna, no se han generado reportes de problemas en seres humanos. ⁽³⁾

INTERACCIONES Y CONTRACCIONES

Cuando se usan bloqueadores de los canales del Ca^{+2} para tratar hipertensión, pueden encontrarse interacciones importantes entre un fármaco y otro. El verapamilo aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina. Cuando se utilizan con quinidina, los bloqueadores de los canales del Ca^{+2} causan hipotensión excesiva, particularmente en sujetos con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática. ⁽¹¹⁾

La información existente acerca de las interacciones farmacológicas de los bloqueadores de canales de calcio no es contundente; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizar concomitantemente fármacos como: ⁽³⁾

Hidrocarburos anestésicos inhalados, AINE'S (principalmente indometacina), bloqueadores β -adrenérgicos, suplementos de calcio, carbamacepina, ciclosporina, quinidina, teofilina, valproato, cimetidina, glicósidos digitálicos, disopiramida, estrógenos, fármacos que producen hipokalemia, litio, fenobarbital, procainamida, fármacos que prolonguen el intervalo Q-T cardiaco, rifampicina, simpaticomiméticos y otros antihipertensivos. Aunque no sea un fármaco, el jugo de grape fruit puede considerarse importante en cuanto a interacciones

Debe tenerse gran precaución en la prescripción de estos fármacos en casos de depresión miocárdica. Por tanto se recomienda no utilizarlos en: (1,3,67)

- Pacientes con anomalías de los nodos sinoauricular o auriculoventricular.
- Sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva manifiesta.

COMBINACIÓN DE LOS BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO CON OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

1. **IECA:** La combinación puede ser muy útil en HTA grave o resistente (especialmente en pacientes con alteraciones renales). ⁽⁵⁹⁾
2. **β -bloqueadores:** Las dihidropiridinas presentan efecto sinérgico con los β -bloqueadores, pueden ser de especial utilidad en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica; sin embargo, no es recomendable la asociación de verapamilo o diltiazem con β -bloqueadores, porque se potenciaría su acción cardiodepresora. ⁽⁵⁹⁾

VASODILATADORES DIRECTOS

La luz vascular regula la distribución de la sangre en la circulación. La amplitud de la zona circulatoria

venosa determina la oferta de sangre al corazón; es decir, el volumen de pulsación y el volumen/minuto cardiaco. El diámetro de los vasos arteriales determina la resistencia periférica. Tanto el volumen/minuto cardiaco como la resistencia periférica son decisivos para la presión arterial. ⁽⁵¹⁾

Los vasodilatadores directos son cada vez menos utilizados debido al perfil de efectos adversos, pues estos son desfavorables respecto al resto de los antihipertensivos, por lo que no se recomienda actualmente como fármacos de primera elección, sino solamente en situaciones concretas, asociados a diuréticos y al emplear la menor dosis posible. ^(2,3,11,51,67)

En general, estos fármacos actúan al disminuir la resistencia vascular. Algunos de los vasodilatadores directos más importantes son: ⁽¹¹⁾

Fundamentalmente arteriales

- Hidralazina
- Minoxidilo
- Diazóxido
- Nitroprusiato

Fundamentalmente venosos

- Nitratos (isosorbide dinitrato e isosorbide mononitrato)

La potente acción vasodilatadora que poseen origina taquicardia refleja y retención hidrosalina, por lo que estos fármacos se utilizan siempre en terapia triple con un diurético y un β -bloqueador que contrarrestan dichos efectos. ^(11,51)

La hidralazina posee una buena reputación como antihipertensivo, pero combinado con un diurético y un β -bloqueador, como se mencionó anteriormente. La dosis diaria debe mantenerse por debajo de los 200 mg

para minimizar el riesgo de un síndrome semejante al lupus eritematoso. ⁽¹¹⁾

El minoxidilo tiene algunos efectos secundarios importantes (entre ellos hipertriosis), pero es eficaz en muchos casos refractarios a otro tratamiento. Debe tenerse en cuenta como fármaco de último recurso y en combinación con otros antihipertensivos. ^(11,51)

El nitroprusiato sódico y el diazóxido se emplean por vía parenteral, exclusivamente en crisis hipertensivas. ^(1,11,51)

Los vasodilatadores exclusivamente arteriales o venosos se emplean en condiciones con características hemodinámicas muy concretas. Para la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca congestiva, es más conveniente la vasodilatación general al usar una combinación de dilatadores arteriales y venosos (isosorbide+hidralazina) o bien un agente que actúe sobre toda la vasculatura. ^(1,11,51) Los problemas de los vasodilatadores clásicos son la pérdida de eficacia en tratamientos prolongados y la incidencia relativamente alta de efectos secundarios (cefaleas y posible hipotensión). ⁽¹¹⁾

Seguidamente se brinda una breve descripción de cada uno de ellos.

HIDRALAZINA

La hidralazina fue uno de los primeros antihipertensores activos por vía oral que se comercializó, sin embargo, inicialmente se empleó con poca frecuencia debido a la aparición de taquicardia y taquifilaxia. Con una mejor comprensión de las respuestas cardiovasculares compensadoras que acompañan el uso de los vasodilatadores arteriolares, la hidralazina se combinó con simpaticolíticos y diuréticos y se obtuvieron mejores resultados terapéuticos. Se han sintetizado muchas hidralazinas con la esperanza de producir fármacos vasoactivos, pero ninguno de los análogos plantea ventaja alguna sobre la hidralazina. ⁽¹¹⁾

La hidralazina causa relajación directa del músculo liso arteriolar. No es un dilatador de vasos de capacitancia y no relaja el músculo liso venoso. ^(3,11) La vasodilatación inducida por hidralazina se relaciona con estimulación potente del sistema nervioso simpático, lo cual da como resultado incremento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad, aumento de la actividad de la renina plasmática y retención de líquido; todos esos fenómenos contrarrestan el efecto antihipertensivo de la hidralazina. Si bien la mayor parte de la actividad simpática se debe a un reflejo mediado por barorreceptores, la hidralazina estimula la liberación de noradrenalina a partir de terminales nerviosas simpáticas y aumenta de manera directa la contractilidad miocárdica. De esta forma, el decremento de la presión arterial después de proporcionar hidralazina se vincula con una disminución selectiva de la resistencia vascular en las circulaciones coronaria, cerebral y renal, con efecto menor en piel y músculos. Debido a la dilatación preferencial de las arteriolas sobre las venas, se observa con cierta frecuencia el problema de hipotensión postural. ⁽¹¹⁾

La concentración plasmática máxima de hidralazina, y el efecto hipotensor máximo ocurren en el transcurso de 30 a 120 minutos luego de la ingestión; y aun cuando la vida media en el plasma es de alrededor de una hora, el efecto hipotensor puede durar hasta 12 horas. ^(2,3,11)

Pueden producirse dos tipos de efectos adversos. El primero es un grupo de síntomas asociados al efecto farmacológico, tales como cefalea, náusea, rubor, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, desvanecimiento y angina de pecho. Aparece isquemia miocárdica debido al incremento de la demanda de oxígeno impuesta por la estimulación del sistema nervioso simpático y porque la hidralazina no dilata las coronarias

epicárdicas. El segundo efecto de tipo adverso depende de reacciones inmunitarias, de las cuales el síndrome de lupus inducido por fármacos es el más frecuente. La administración de hidralazina también puede dar como resultado un padecimiento que asemeja a la enfermedad del suero, la anemia hemolítica, la vasculitis y la glomerulonefritis rápidamente progresiva. ⁽¹¹⁾

La hidralazina se ha utilizado para tratar la hipertensión que ocurre durante el embarazo, no obstante, es considerada categoría C durante el embarazo y es necesario tomar algunas precauciones. ^(2,11)

MINOXIDIL

El descubrimiento, en 1965, del efecto hipotensivo del minoxidil fue un avance importante en el tratamiento de la hipertensión, gracias a su eficacia en las formas de hipertensión graves y resistentes a otros fármacos. ^(11,51)

El sulfato de minoxidil relaja el músculo liso vascular y activa los canales del potasio regulados por ATP. Al abrir dichos canales en el músculo liso, permite el flujo de salida de este ión, de manera que ocurre hiperpolarización del músculo liso y su relajación. ^(2,11)

El minoxidil produce vasodilatación arteriolar en esencia sin efecto sobre los vasos de capacitancia; este fármaco se asemeja a la hidralazina y al diazóxido en este aspecto. El minoxidil incrementa el flujo sanguíneo hacia piel, músculo esquelético, tubo digestivo y corazón, más que hacia el sistema nervioso central. La elevación desproporcionada del flujo sanguíneo hacia el corazón puede tener una base metabólica, por cuanto la administración de minoxidil se relaciona con incremento reflejo de la contractilidad miocárdica y aumento del gasto cardiaco. El principal determinante del aumento del gasto cardiaco es el efecto del minoxidil sobre la resistencia vascular periférica para incrementar la circulación venosa hacia el corazón. ⁽¹¹⁾

El minoxidil es un estimulador muy potente de la secreción de renina, efecto mediado al combinar estimulación simpática renal y activación de los mecanismos renales intrínsecos al regular la liberación de renina. ⁽¹⁾

El principal metabolito del minoxidil es el conjugado glucurónico en la posición N-óxido en el anillo pirimidina. Este metabolito es menos activo que el minoxidil, pero persiste más tiempo en el organismo. El minoxidil tiene una vida media de tres a cuatro horas, pero su acción es prolongada (24 h o más). Los efectos adversos del minoxidil son predecibles y pueden dividirse en tres categorías principales: retención de líquidos y sal, efectos cardiovasculares e hipertrichosis. ^(1,2,3,11)

Las consecuencias cardíacas de la activación (mediada por barorreceptores) del sistema nervioso simpático durante tratamiento con minoxidil, son similares a aquellas que se observan con la hidralazina: hay incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y del consumo miocárdico de oxígeno. De este modo, es posible que el minoxidil induzca isquemia miocárdica en sujetos con arteriopatía coronaria. Además, el aumento del gasto cardíaco desencadenado por el minoxidil genera consecuencias, en particular adversas, en hipertensos con hipertrofia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. ⁽¹¹⁾

El minoxidil nunca ha de emplearse solo; ha de administrarse de manera concurrente a un diurético para evitar retención de líquidos y con un β -bloqueador para controlar efectos cardiovasculares reflejos. ^(2,3,11,51)

NITROPRUSIATO DE SODIO

Hasta en 1950 se demostró su seguridad y utilidad en el control a corto plazo de la hipertensión severa (crisis hipertensivas), además de su eficacia para mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia del ventrículo izquierdo. ^(2,11)

El nitroprusiato es un nitrovasodilatador que se metaboliza en las células de músculo liso y se convierte en un metabolito activo llamado óxido nítrico. Este último activa la guanilato ciclasa, lo cual genera formación de cGMP y vasodilatación. ^(1,2,3,11,51)

El nitroprusiato dilata tanto las arteriolas como las venas, por tanto, se considera un vasodilatador no selectivo y afecta poco la distribución regional del flujo sanguíneo. En general, se conservan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular y se aumenta la actividad de la renina plasmática. Al contrario del minoxidil, la hidralazina, el diazóxido y otros vasodilatadores arteriulares, la administración de nitroprusiato de sodio por lo general solo causa incremento moderado de la frecuencia cardíaca y reducción general de la demanda miocárdica de oxígeno. ⁽¹¹⁾

El nitroprusiato de sodio es una molécula inestable que se descompone en condiciones fuertemente alcalinas y cuando queda expuesto a la luz, para que sea eficaz, debe aplicarse por vía intravenosa lenta continua. El inicio de acción ocurre en el transcurso de 30 segundos; el efecto hipotensivo máximo aparece antes de dos minutos y cuando se suspende la administración, el efecto desaparece antes de tres minutos. ^(2,11)

El metabolismo del nitroprusiato en el músculo liso incluye su reducción, que va seguida por la liberación de cianuro y óxido nítrico. Este cianuro se metaboliza, a su vez, mediante la rodanasa hepática hacia tiocianato, que se elimina casi por completo en la orina. Los efectos adversos a corto plazo del nitroprusiato se deben a vasodilatación excesiva, con hipotensión y las consecuencias de esta. Con menor frecuencia, la toxicidad depende de la conversión del nitroprusiato en cianuro y tiocianato. El riesgo de toxicidad por tiocianato aumenta cuando el nitroprusiato de sodio se administra durante más de 24 a 48 h, y en particular si hay alteraciones de la función renal. ⁽¹¹⁾

El nitroprusiato de sodio se emplea de manera primaria para tratar urgencias hipertensivas, pero es posible recurrir a este medicamento en muchas situaciones en las cuales se desea reducción cardiaca de la precarga, o la poscarga, o de ambas; de este modo, se ha usado para disminuir la presión arterial durante disección aórtica aguda, para aumentar el gasto cardiaco en insuficiencia cardiaca congestiva y para disminuir la demanda miocárdica de oxígeno luego de infarto agudo. Además, es el fármaco que se utiliza con mayor frecuencia para inducir hipotensión controlada durante anestesia con el fin de reducir la hemorragia postoperatoria. (1,2,3,11,51)

DIAZÓXIDO

El diazóxido hiperpolariza las células de músculo liso arterial al activar canales del K^+ sensibles a ATP, lo que genera relajación del músculo liso vascular. El efecto es exclusivamente arteriolar, con efecto insignificante sobre los vasos de capacitancia. Hay activación refleja del sistema nervioso simpático y retención tanto de sal como de agua. El gasto cardiaco puede duplicarse por estimulación de la frecuencia cardiaca y contractilidad miocárdica. (11)

El diazóxido únicamente se aplica por vía intravenosa para tratar crisis hipertensivas. Alrededor de 20 a 50 por ciento del fármaco se elimina como tal por riñones y el resto se metaboliza en hígado hacia los derivados 3-hidroximetil y 3-carboxil. La duración de la respuesta hipotensora es variable y puede ser de apenas cuatro horas o hasta de 20 h.

La administración previa de un antagonista de los receptores adrenérgicos aumenta su efecto hipotensor. Los efectos adversos más frecuentes causados por el diazóxido comprenden retención de sal y agua

e hiperglucemia. De hecho, la retención de líquidos se evita mediante restricción de sal y agua. Otros efectos adversos incluyen taquicardia, isquemia miocárdica por incremento de la demanda miocárdica de oxígeno e isquemia cerebral causada por hipotensión excesiva. ⁽¹¹⁾

El diazóxido relaja el músculo liso uterino y puede suspender el trabajo de parto cuando se emplea para tratar crisis hipertensivas propias de eclampsia. ^(2,11,51)

BLOQUEADORES β y α

Para los β -bloqueadores no selectivos se establece una clasificación que incluye las moléculas que poseen actividad bloqueadora de los receptores β y además bloqueo del receptor α -1. A este grupo pertenecen:

- El labetamol (bloqueo β es 5:1 con respecto a bloqueo α). ⁽⁴⁹⁾
- El carvedilol. ^(1,40) (Ver tabla 16).
- Bucindolol.
- Medroxalol.

Este grupo presenta las acciones básicas de los β -bloqueadores. El bloqueo del receptor α ocasiona relajación del músculo liso arterial y vasodilatación, mientras que el antagonismo β bloquea la estimulación simpática refleja cardíaca. El efecto β -bloqueador es más pronunciado que el α -1. ⁽¹⁾

La actividad bloqueadora α de este grupo se pierde con el tiempo, por lo que al cabo de varios meses de tratamiento continuo, la acción antihipertensiva se debe al efecto β -bloqueador. ⁽¹⁾

Este tipo de antihipertensivo no tiene efectos secundarios a nivel de los lípidos séricos como sí sucede con los β -bloqueadores puros. ⁽³⁸⁾

β -BLOQUEADORES

Los agentes antagonistas de los receptores β o medicamentos β -bloqueadores se estudiaron por primera vez en la década de los cincuenta. Se utilizaron inicialmente para el tratamiento de la angina de pecho, sin embargo, se descubrió que poseían la capacidad de disminuir la presión sanguínea en pacientes con hipertensión que cursaban con angina pectoris. (11,37)

Los β -bloqueadores son moléculas diseñadas para inhibir competitivamente a los receptores β (tanto los receptores β -1 como β -2) y además para modular la actividad simpática del sistema nervioso central. (37,50)

Existen diferentes características por las cuales se puede clasificar a los antagonistas de los receptores β . (Ver tablas 16 y 17).

CARDIOSELECTIVIDAD

La selectividad se refiere a la acción antagonista específica de los β -bloqueadores sobre los receptores adrenérgicos β -1, mientras que los β bloqueadores no selectivos actúan tanto sobre los receptores adrenérgicos β -1 como sobre los β -2. (1,38) (ver tabla 17).

Los β -bloqueadores cardioselectivos no ejercen efecto sobre los receptores β -2 (localizados en bronquios y en tejido pancreático productor de insulina). A pesar de esta diferencia en la cardioselectividad, disminuyen los efectos secundarios, pero no se afecta la eficacia terapéutica. (1,38)

La selectividad es relativa, porque los β -bloqueadores pierden la selectividad al utilizarlos en dosis altas. (1,11,37,38)

El solatolol es un β -bloqueador que tiene acción como bloqueador de los canales de potasio. (38)

Tabla 16
Clasificación de los β -bloqueadores
según su cardioselectividad

Cardioselectivos	No cardioselectivos	α y β bloqueadores
Atenolol	Propanolol	Carvedilol
Acebutolol	Nadolol	Labetalol
Betaxolol	Penbutolol	
Bisoprolol	Oxprenolol	
Celiprolol	Sotalol	
Metoprolol		
Nebivolol		

Fuente: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. España. 1998.

Tabla 17
Clasificación de los antagonistas β según
liposolubilidad

Liposolubilidad	Droga	
Baja (son hidrófilos)	Atenolol	Acetabutol
	Bisoprolol	Nadolol
	Sotalol	
Baja a moderada	Timolol	
Moderada	Pindolol	
	Labetalol	
Alta	Propanolol	
	Penbutolol	

Fuente: Drugs for hypertension. The medical letter. 1999.

LIPOSOLUBILIDAD

Los β -bloqueadores liposolubles se metabolizan rápidamente en hígado por lo que su acción tiende a ser menor si se compara con las moléculas de carácter hidrosoluble, las cuales se eliminan por vía renal y presentan mayor durabilidad de la acción. ⁽¹⁾

Los β -bloqueadores con baja liposolubilidad no cruzan la barrera hematoencefálica, por tanto los efectos secundarios a ese nivel podrían estar disminuidos. ⁽¹⁾
(Ver tabla 17 página anterior)

ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA (ASI o ISA)

Se le conoce como actividad agonista parcial. Consiste en ejercer una acción estimulante adrenérgica sobre el receptor que se está bloqueando. Esta acción permite un tono simpático en reposo, mientras que la acción bloqueadora ocurre en situaciones de estrés o de estimulación. ⁽¹⁾

Dentro de los β -bloqueadores que presentan actividad agonista parcial se encuentran:

- Acebutolol
- Carteolol
- Penbuterol
- Pindolol
- Oxprenolol. (Ver tabla 18).

El celiprolol es bloqueador de los receptores β -1 y estimulante de los receptores β -2, puede ocasionar menor bradicardia que otros bloqueadores, aparte de que no modifica el lipidograma ni la glicemia. ⁽¹⁾

Los β -bloqueadores con ISA tienen menor probabilidad de incrementar los niveles séricos de triglicéridos o de disminuir los niveles de HDL. También presentan menor ocurrencia de bradicardia. No se recomienda su uso tras infarto al miocardio. ^(1,11,38)

Tabla 18
 β -bloqueadores y su actividad
agonista intrínseca

β -bloqueador	Actividad agonista intrínseca
Pindolol	exhibe la mayor acción
Carteolol	leve a moderada
Acebutolol	moderada
Penbuterol	moderada
Oxprenolol	moderada

Fuente: Drugs information for the health care professional (USP DI). vol I. 2001. EE.UU. 2001.

ACCIÓN ESTABILIZANTE DE MEMBRANA

La acción estabilizante de membrana ocurre por interferencia del β -bloqueador sobre el paso de iones sodio a través de la membrana, lo inhibe la respuesta del músculo cardíaco a los impulsos de contracción. En este sentido el propranolol presenta el mayor efecto estabilizante. (1) El acetabutolol, metoprolol, betaxalol poseen un ligero efecto estabilizante de membrana. (3)

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS β -BLOQUEADORES

Los β -bloqueadores no disminuyen la presión arterial en pacientes con presión arterial normal, pero en pacientes hipertensos sí producen reducción de la presión arterial. (11)

Estos medicamentos bloquean de forma competitiva los receptores β , ya sea de forma selectiva hacia β -1 o no selectiva (tanto β -1 y β -2). Estos agentes tienden a disminuir la frecuencia cardíaca y la contractilidad de

corazón, lo cual se observa de forma marcada cuando hay estimulación del sistema simpático (por ejemplo en el ejercicio o en estados de estrés). ⁽¹⁾

Otros efectos hemodinámicos son la disminución del gasto cardíaco y el aumento de la resistencia periférica. ⁽⁴⁹⁾

Los agentes β selectivos pueden alterar, en menor grado, el rendimiento durante el ejercicio. También provocan disminución de la secreción de renina, por lo que estos fármacos no se recomiendan en la población de raza negra, la cual, genéticamente, mantiene niveles bajos de renina. ⁽¹¹⁾

Los receptores β y α -1 adrenérgicos disminuyen la resistencia periférica. ⁽¹¹⁾

La ubicación de un grupo voluminoso en el nitrógeno en la estructura de los antagonistas β favorece la interacción con el receptor β . ⁽¹¹⁾ (Ver figuras 14 y 15; en páginas 110-111).

USO EN PEDIATRÍA

El propranolol se utiliza en la hipertensión primaria y secundaria en niños. El rango reportado de dosificación es de 1 a 6 mg/kg por día. La dosis máxima es de 16 mg/kg/día. ^(40,42) Se reporta que el metoprolol es un agente antihipertensivo eficaz en el tratamiento de hipertensión en adolescentes. ⁽⁴⁰⁾

INDICACIONES DE LOS β -BLOQUEADORES

Hipertensión: todos los β -bloqueadores son equivalentes en su eficacia como antihipertensivos. En pacientes con diabetes se recomienda el uso de bloqueadores β -1 selectivos que retrasan, en menor grado, la recuperación de la glicemia. ^(11,22) (ver tabal 19)

Angina de pecho: no se recomienda el uso de β -bloqueadores con ISA. ^(22,38)

Arritmias: todos los β -bloqueadores presentan efectividad similar en la prevención y el tratamiento de arritmias ventriculares y en la disminución de la taza ventricular rápida asociada con taquiarritmias atriales. (38)

Tratamiento post infarto al miocardio: para el tratamiento y profilaxis del infarto al miocardio se utilizan los β -bloqueadores sin ISA y sin propiedades α -bloqueantes. Por este efecto cardioprotector en el post infarto miocárdico, este tipo de β -bloqueadores son indicados en pacientes clínicamente estables que se recuperan de un infarto o en los que se sospecha de un infarto agudo, de modo que se reduzca el riesgo de mortalidad o de un reinfarto. (3,22,38) Se ha demostrado que el atenolol y el metoprolol disminuyen la mortalidad temprana, el timolol y el propanolol disminuyen la mortalidad tardía. El solatolol retrasa la repolarización ventricular, muestra efectividad en el mantenimiento sinusal del ritmo en pacientes con fibrilación atrial crónica. (38)

Migraña: sólo el propanolol y el atenolol han sido aprobados por la FDA para la prevención de la migraña. El metaprolol, nadolol y atenolol han demostrado efectividad en la prevención de la migraña. Dentro de los mecanismos que favorecen su uso en la profilaxis de la migraña están: la promoción de la liberación de oxígeno a los tejidos, el bloqueo de la agregación plaquetaria inducida por catecolaminas, prevención de la elevación de los factores de la coagulación. (38)

Otros usos: se reporta el uso preoperatorio de β -bloqueadores para proteger a pacientes con alto riesgo de sufrir isquemia a nivel de miocardio durante o después de un procedimiento quirúrgico. (38)

Feocromocitoma: se utilizan como tratamiento coadyuvante: el propranolol está indicado en el manejo de los síntomas que ocurren por la estimulación continua de los receptores β que produce el feocromocitoma. Debe ser utilizado sólo tras el tratamiento primario con α -bloqueadores. ^(3,38) El labetalol se indica para el tratamiento de feocromocitoma. ⁽⁴⁹⁾

Hipertiroidismo: para disminuir las manifestaciones (tremor, taquicardia, elevación de la presión) por el incremento de catecolaminas. ^(3,11)

El propranolol tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento de temblor esencial, cardiopatía hipertrofica, feocromocitoma. ⁽³⁸⁾

Tabla 19
 β -bloqueadores indicaciones y sus dosis

Droga	Dosis en HTA (mg)	Indicación aprobada por FDA
Acebutolol	200-1200	HTA, arritmias
Atenolol	25-100	HTA, angina pectoris, IM
Carteolol	2.5-10	HTA
Carvedilol	1.52-50	HTA. falla cardiaca congestiva
Labetalol	100-1200	HTA, angina pectoris, IM
Nadolol	20-240	HTA, angina pectoris
Metoprolol	50-200	HTA, angina pectoris, IM
Propranolol	40-240	HTA, angina, arritmias, IM-post Profilaxis de migraña, temblor esencial feocromocitoma
Timolol	10-40	HTA. Im post, profilaxis migraña

Fuente: Drugs information for the health care professional (USP DI). vol I. 2001. EE.UU. 2001.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Deben usarse con precaución en individuos con:

- Falla cardiaca; en insuficiencia cardiaca no se recomienda por su efecto cronotrópico negativo y porque aumenta la resistencia periférica. (3)
- Enfermedad broncoespástica.
- Asma.
- EPOC.
- Puede ocasionar exacerbación.(3)
- Bloqueo cardiaco, disfunción ventricular izquierda. (1,11,22)

Se recomienda retirar el medicamento de forma gradual (disminuir la dosis durante 10 a 14 días antes de suspender el tratamiento) debido a que se puede desencadenar un síndrome de supresión, lo que puede agravar la angina o incrementar el riesgo de muerte. (11,49)

Tabla 20
Características farmacocinéticas de los
 β -bloqueadores

Droga	Absorción oral	Vida media(h)	Tiempo para efecto máximo, tras una dosis	Eliminación (% no modificado)	Biotransformación
Atenolol	70%	3-4	2.5	85-100%	hepática
Propanolol	90%	3-5	1-1.5	renal<1%	hepática
Labetalol	100	6-8	2-4	55-60% renal, fecal	hepática
Metoprolol	95%	3-7	1-2	renal	hepática
Acetabutolol	70%	3-4	2.5	30-40%	hepática
Bisoprolol	80-89%	9-12	-	50% 60% biliar/fecal	
Sotalol	>80%	7-18	2-3	renal	hepática

EFFECTOS ADVERSOS

Los β -bloqueadores presentan diferentes efectos adversos, sin embargo, la mayoría pueden ser disminuidos si se inicia el tratamiento con dosis bajas. ⁽³⁸⁾ El propranolol presenta mayor probabilidad de causar aumento de peso debido a su habilidad para estimular el apetito. El medicamento cruza la barrera hematoencefálica. ⁽⁴⁵⁾

Todos los β -bloqueadores pueden causar broncoespasmo, hipotensión sintomática, agravamiento de la falla cardíaca congestiva, trastornos del sueño, bradicardia. ^(39,40)

Los β -bloqueadores pueden enmascarar algunos síntomas de glicemia en diabetes por lo que pueden promover el desarrollo de diabetes tipo 2, al enmascarar los signos de hipoglicemia o alterar los requerimientos de insulina en pacientes con hipertensión asociada (prolongan la hipoglicemia). También disminuyen la tolerancia al ejercicio y pueden causar fatiga, **depresión e impotencia**, así como el fenómeno de Raynaud, insomnio y delirio. ^(24,39,40) Otros efectos adversos reportados son: **extremidades frías**, náuseas. ⁽⁴⁰⁾

Los β -bloqueadores no se utilizan en la raza negra, pues disminuyen las concentraciones de renina. ^(11,22)

Todos los antihipertensivos tienen el potencial de inducir hipotensión ortostática, sin embargo, el efecto es más pronunciado en ciertas clases de antihipertensivos. (Ver tabla 21). Además, la ocurrencia de hipotensión ortostática, durante la terapia antihipertensiva, puede ser reflejo de sensibilidad por el medicamento o debido a dosis altas. ⁽⁴¹⁾ El labetalol y carvedilol reducen la resistencia periférica vascular, lo que puede ocasionar hipotensión postural y síncope. ⁽⁴⁰⁾

Tabla 21
Antihipertensivos y la frecuencia de la
hipotensión ortostática

Ocurrencia común	Ocurrencia poco común
Antagonistas α -1	Bloqueadores β -adrenérgicos
Vasodilatadores	Agonistas centrales α -2 adrenérgicos
Diuréticos	Bloqueadores de canales de calcio
Guanetidina	IECA'S

Fuente: Carlson J. 1999. Assesment of Orthostatic blood presure measuare technique clinical applications. Southern Medical Journal.

INTERACCIONES

Entre las interacciones más importantes están:

Insulina: por el riesgo de incrementar la hiperglicemia secundaria. ⁽³⁾

AINE'S: especialmente indometacina. Estos agentes disminuyen los efectos antihipertensivos, posiblemente por inhibición de la síntesis de la prostaglandina (prostaciclina) a nivel renal. ⁽³⁾

Otros antihipertensivos: clonidina, guanabenz, bloqueadores de los canales de calcio, se observa un aumento de los efectos antihipertensivos, así como de los efectos secundarios, por lo que se debe ajustar la dosis. ⁽³⁾

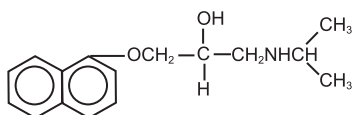
Cimetidina: produce aumento de las concentraciones plasmáticas por una disminución del aclaramiento hepático ⁽³⁾

IMAO: tras el día 14 después de discontinuar el uso del antidepresivo podría ocurrir hipertensión, por lo que se recomienda no utilizar los β -bloqueadores en este período.

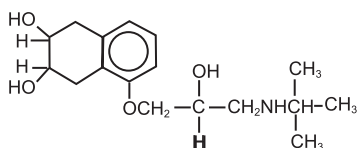
Estrógenos: su uso concomitante puede reducir los efectos antihipertensivos, debido a la retención de fluidos que ocasionan los estrógenos. ⁽³⁾

Figura 18
Estructuras químicas de algunos
β-bloqueadores no selectivos

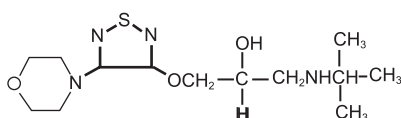
Antagonistas no selectivos



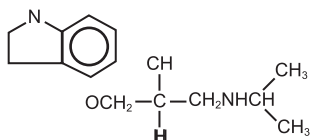
PROPRANOLOL



NADOLOL



TIMOLOL

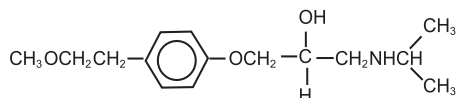


PINDOLOL

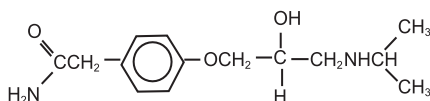
Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. 1996. México.

Figura 19
Estructuras químicas de algunos
β-bloqueadores selectivos

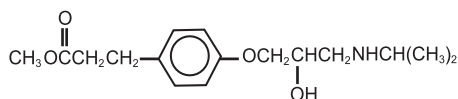
Antagonistas β₁-selectivos



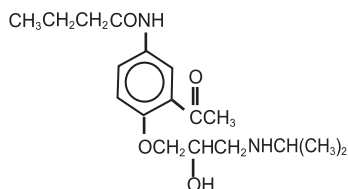
METOPROLOL



ATENOLOL



ESMOLOL



ACEBUTOLOL

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES α -1 ADRENÉRGICOS

Entre los bloqueadores de receptores α se encuentran:

- Prazosina
- Doxasina
- Terazosina
- Urapidilo

La prazosina fue el primer α -bloqueador disponible para uso clínico. La terazosina es el segundo antagonista α disponible en el mercado, que ha demostrado tener beneficio (cuando se une a una terapia ya establecida) en el control de la presión sanguínea en pacientes con hipertensión inadecuadamente controlada con monoterapia o con regímenes terapéuticos. ⁽⁴⁴⁾

Los α -bloqueadores muestran un efecto positivo en el perfil lipídico de pacientes hipertensos. ⁽⁴⁴⁾ De hecho tienden a incrementar la razón HDL colesterol total. ⁽⁴⁸⁾

De los agentes α -bloqueantes, la doxazosina y la terazosina presentan larga duración del efecto. ⁽²⁴⁾

MECANISMO DE ACCIÓN

Bloquean los receptores postsinápticos α -1 adrenérgicos, por lo que inhiben la estimulación de las catecolaminas en estos receptores. A nivel de músculo liso vascular (venas arteriolas), provocan dilatación. Disminuyen la resistencia vascular sistémica. ^(22,49)

Este tipo de agentes provocan una leve disminución del colesterol sérico (en particular de las lipoproteínas de alta densidad, HDL). ⁽²²⁾

INDICACIONES

La prazosina se utiliza en el tratamiento de la hipertensión esencial y como reductor de postcarga en la insuficiencia cardiaca congestiva. La terazosina y doxazosina también se han empleado en la hipertensión esencial. (24)

Los bloqueadores doxazosina, terazosina y prazosina, no inducen hiperglicemia ni hiperinsulinemia. Además proveen alivio de los síntomas de hiperplasia prostática benigna, una condición muy común en hombres con hipertensión arterial. (Ver tabla 22). (44,48)

USO EN PEDIATRÍA

Los antagonistas de receptores α -adrenérgicos se han utilizado escasamente en pediatría debido la incidencia elevada de sus efectos secundarios, en especial la hipotensión postural. (40)

Tabla 22
Antihipertensivos.
Bloqueadores adrenérgicos α -1

Clase	Molécula	Dosis habitual	Efectos adversos	Comentarios
Bloqueadores α - adrenérgicos	Doxazosina	1-16 mg/d	Sincope de dosis inicial, hipotensión ortostática, debilidad, palpitaciones	Emplear con precaución en pacientes de la tercera edad
	Prazosina	2-20 mg/d		
	Terazosina	1-20 mg/d		

182 Fuente: Beers M. y Berkow R. (editores). 1999. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 10 edición. Merck and Co. Inc. Ediciones Harcourt S.A.

EFFECTOS ADVERSOS

Los bloqueadores α -1 adrenérgicos pueden causar aumento de peso, en particular la prazosina y la terazosina. En este sentido, el menor efecto lo tiene la doxazosina. ⁽⁴⁵⁾ Estos agentes pueden aumentar los niveles de HDL. ⁽⁴⁸⁾

En mujeres, los α -bloqueadores pueden ocasionar incontinencia urinaria; además, causan una mayor incidencia de hipotensión en personas de la tercera edad. ⁽⁴⁸⁾

Tanto la terazosina como la prazosina y la doxazosina causan menor taquicardia, si se comparan con los vasodilatadores directos (monoxidil), pero la frecuencia de la hipotensión postural (que ocurre en los primeros noventa minutos) es mayor, particularmente después de la primera dosis, sin embargo, aparece tolerancia tras las primeras dosis. ^(11,49)

Otros efectos reportados son náuseas (5 por ciento de los pacientes tratados con terazosina), cefalea, vértigo, congestión nasal, poliartritis. ⁽⁴⁴⁾

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica su uso en:

- la insuficiencia cardiaca (como monoterapia)
- la lactancia y embarazo. ⁽¹⁾

INTERACCIONES

AINE'S y clonidina disminuyen el efecto de los α -1 bloqueadores. ⁽²⁾

Los α -bloqueadores y diuréticos aumentan el efecto hipotensor. ⁽²⁾

AGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS

Los agonistas adrenérgicos selectivos α -2 se utilizan para tratar la hipertensión general. Los vasos

sanguíneos presentan receptores α -2 posinápticos que promueven la vasoconstricción. La clonidina, principal representante de este grupo, se desarrolló inicialmente como descongestionante vasoconstrictor nasal. La estructura de esta molécula es imidazolinica sintetizada en la década de los sesenta. ⁽²²⁾

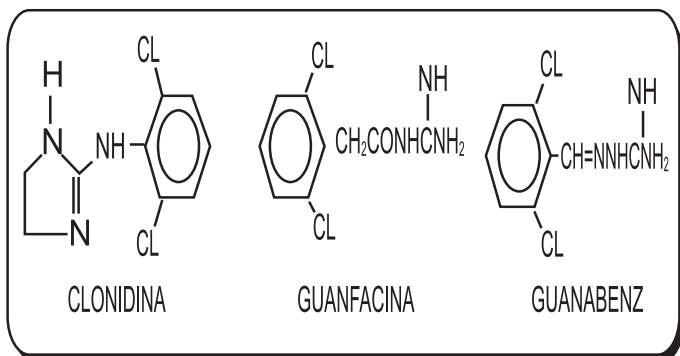
Su afinidad hacia los receptores α es alta, a pesar de ser una agonista parcial con eficacia relativamente baja en estos sitios de acción. ⁽²²⁾

Entre este tipo de agentes se encuentran:

- Clonidina
- Metildopa
- Guanabenz
- Guanetidina
- Guanfacina (ver figura 16)

Como agonista α -2, el guanabenz es una molécula más selectiva que la clonidina, que produce una disminución moderada de la presión sanguínea en pacientes hipertensos durante el día, sin causar hipotensión excesiva durante la noche. (Ver tabla 20)

Figura 20
Estructuras químicas de algunos α agonistas



MECANISMO DE ACCIÓN

Estas moléculas estimulan los receptores α -2 adrenérgicos en el tallo encefálico, lo que ocasiona reducción de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y producen una disminución del gasto cardiaco y de la resistencia periférica. A dosis más altas que las requeridas para la activación de los receptores α -2 centrales, se activan los receptores a nivel del músculo liso vascular, lo que produce una vasoconstricción inicial. ^(22,24)

Usos

Se reporta el uso de guanfacina en los desórdenes postraumáticos para mejorar el sueño y disminuir la incidencia de pesadillas (2 mg antes de acostarse). ⁽⁴⁶⁾

Se ha postulado el uso de guanabenz para disminuir la incidencia de los accidentes cardiovasculares en pacientes hipertensos al reducir la agregación plaquetaria (que ocurre en las mañanas) y, por ende, la formación de trombos y el riesgo de accidentes cardiovasculares. ⁽⁴⁷⁾

Se ha utilizado la clonidina en el tratamiento del síndrome de abstinencia del tabaco, sin embargo, por los efectos adversos asociados a la dosis se ha limitado su uso para la cesación de fumar. ⁽⁴³⁾

USO EN PEDIATRÍA

Con respecto al uso en pediatría se ha encontrado que:

Se reporta el efecto benéfico de clonidina y guanabenz en el tratamiento de la hipertensión esencial en adolescentes. ⁽⁴⁰⁾

La guanfacina no se utiliza en niños porque no se ha establecido su seguridad. ⁽⁴²⁾

Tabla 23
Antihipertensivos: Agonistas α -2 -adrenérgicos
y sus características

Clase	Molécula	Dosis habitual	Efectos adversos	Comentarios
Agonistas alfa	Clonidina	0.1-1.2 mg/día	Sequedad de boca , somniaencia, Disfunción sexual, irritación cutánea por clonidina	Combs positivo, hipertensión puede ocasionar de rebote
	Guanabenz (acción central)	4-64 mg/día		
	Guanfacina	1-3 mg/día		
	clonidina transdérmica	0.1-0.3 mg/sem		

Fuente: Beers M. y Berkow R. (editores). 1999. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 10 edición. Merck and Co. Inc. Ediciones Harcourt S.A. EE.UU.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Por tener una acción central estos fármacos presentan más probabilidades de producir somnolencia, depresión y letargo. ⁽²²⁾

Estos agentes (la clonidina y el guanabenz) producen xerostomía, sequedad a nivel nasal, en ojos, alteraciones del sueño e impotencia. ⁽¹¹⁾

186 La suspensión súbita de un agonista α -2 puede causar el síndrome de supresión que se caracteriza

por cefaleas, temblores, dolor abdominal, sudoración, taquicardia y aumento de la presión, por un aumento en la descarga de catecolaminas. Estos síntomas ocurren de 18 a 36 horas tras la suspensión del medicamento. Con respecto a la clonidina, esta reacción adversa no es frecuente en pacientes que toman menos de 0.3 mg al día de clonidina. ⁽¹¹⁾

También se reporta la hipotensión ortostática y la diarrea, que ocurre con mayor incidencia con la guanetidina. ^(11,24)

CONTRAINDICACIONES

Infarto de miocardio reciente

Insuficiencia coronaria

Daño de la función renal o hepática. ⁽³⁾

INTERACCIONES

β -bloqueadores: puede aumentar la toxicidad. ⁽¹⁾

Bloqueadores de los canales de calcio: puede aumentar la toxicidad. ⁽¹⁾

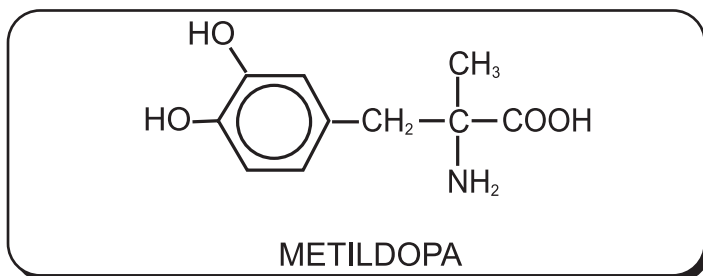
Se contraindica el uso de guanetidina en pacientes con feocromocitoma debido la potencial de liberación de noradrenalina. ⁽¹¹⁾

INHIBIDOR α -ADRENÉRGICO CENTRAL

METILDOPA

La metildopa constituye el principal agente en este tipo de fármacos. En el caso de la metildopa, la estimulación de los receptores α centrales ocurre por acción de la α -metilnoradrenalina (metabolito de la metildopa) que funciona como falso neurotransmisor. ⁽³⁾

Figura 21
Estructura química de la metildopa



Fuente: Drugs information for the health care professional (USP DI). vol. 2001. EE.UU.

INDICACIONES

La metildopa se indica en el tratamiento de hipertensión de moderada a grave que cursa con enfermedad renal. ⁽³⁾

USO EN PEDIATRÍA

La metildopa se utiliza en pediatría con la siguiente dosificación: en niños, la dosis inicial es de 10 mg/kg al día; la dosis máxima es de 65 mg/ kg hasta 3g diarios. ⁽⁴²⁾

EFFECTOS SECUNDARIOS

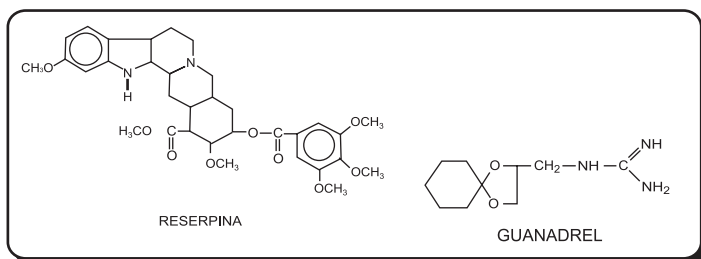
Con el tratamiento de metildopa puede ocurrir fiebre, la cual se presenta en los primeros tres meses de la terapia. Algunas ocasiones se observan cambios en las pruebas de función hepática. ⁽³⁾

BLOQUEADORES GANGLIONARES ADRENÉRGICOS A NIVEL PERIFÉRICO

- Guanadrel
- Reserpina
- Bretilio
- Reserpina (Ver figura 18).

El guanadrel bloquea la transmisión en la unión neuroefectora y vacía los depósitos de noradrenalina de las terminaciones nerviosas a nivel tisular. Presentan, como efecto hemodinámico, reducción del gasto cardíaco y de la presión sistólica. La reserpina presenta el segundo mecanismo de acción. (22,24,48)

Figura 22
Estructuras químicas de los bloqueadores
adrenérgicos a nivel periférico



Fuente: Isselbacher, KJ, Braunwald, E; Wilson, J. Harrison: Principios de medicina interna. 13ª de Mc Graw Hill. España. 1994.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los agentes bloqueadores postganglionares se ubican dentro de las terminaciones nerviosas y bloquean la liberación de noradrenalina hasta producir depleción completa del neurotransmisor, debido a que a largo plazo se convierten en un neurotransmisor sustituto a nivel de vesículas neurosecretoras. (24)

INDICACIONES

Resultan agentes útiles en el tratamiento de la hipertensión grave. (24)

El bretilio se ha utilizado en el tratamiento de la fibrilación ventricular. (24)

Por lo general, estos agentes se administran junto con diuréticos para el control de la hipertensión. (11)

USO EN PEDIATRÍA

Se ha utilizado la guanetidina en dosis de 0.07 mg a 0.17 mg/kg por día, en niños con hipertensión arterial esencial (en edades de 12 a 21 años), con reporte de efectos secundarios como xerostomía, cefaleas y sedación. Sin embargo, los agentes bloqueantes ganglionares no se utilizan en pediatría debido a sus efectos adversos. (40)

Tabla 24
Antihipertensivos: bloqueadores adrenérgicos de acción periférica

Clase	Molécula	Dosis habitual	Efectos adversos	Comentarios
Bloqueadores adrenérgicos de acción periférica	Reserpina	0.1-0.2 mg/d	Diarrea disfunción letargo, ortostática, congestión nasal,	Emplear con precaución sexual, hipotensión en pacientes de la tercera
	Guanadrel	10-100 mg/d (dosis fraccionada dos veces al día)	depresión mental	edad; contraindicado en depresión mental,

Fuente: Beers M. y Berkow R. (editores). 1999. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 10 edición. Merck and Co. Inc. Ediciones Harcourt S.A.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos centrales de las bloqueadores ganglionares son sedación, depresión. Dichas acciones se presentan de manera poco frecuente debido a que las moléculas son poco solubles y no penetran la barrera hematoencefálica. (24)

INTERACCIONES (3)

IMAO'S y antidepresivos tricíclicos

Anticolinérgicos

Insulina: desplaza a los medicamentos antidiabéticos sulfoniluréicos, lo que aumenta el efecto hipoglucémico.

AINÉ'S: disminuyen el efecto de los agentes bloqueadores postganglionares

Alcohol

VASODILATACIÓN MEDIADA POR EL ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Los diferentes ésteres del ácido nítrico con alcoholes de varias valencias, son relajantes del músculo liso vascular. Su acción es más intensa a nivel venoso que arterial. Usualmente son indicados en la angina de pecho y en formas graves de insuficiencia cardiaca aguda o crónica. ⁽⁵¹⁾

En la actualidad se utilizan inhaladores de óxido nítrico para tratar la hipertensión pulmonar primaria y secundaria, esta última principalmente en niños con enfermedades cardíacas congénitas. Se han utilizado también fármacos como el sildenafil y en terapias combinadas con óxido nítrico y se está investigando el iloprost con aparentes buenos resultados. ^(88,89)

La disminución del tono de los músculos vasculares lisos se basa en una activación de la guanilatociclase, con un aumento de los valores de cGMP. El óxido nítrico puede secretarse en las células endoteliales como un mensajero hacia las células musculares lisas. ⁽⁵¹⁾

Un efecto secundario notorio al inicio del tratamiento es la cefalea, provocada por la dilatación de los vasos sanguíneos a nivel cerebral. Además, existe la conocida tolerancia a los nitratos, que se puede evitar manteniendo intervalos de tiempo libres de nitrato (ej. durante la noche). ^(2,11)

CONCLUSIONES

Tras el diagnóstico de hipertensión el primer paso en la terapia lo constituyen los cambios en el estilo de vida, por ejemplo, variaciones en la dieta, reducción del consumo de tabaco, implementación de ejercicio aeróbico moderado.

La terapia farmacológica antihipertensiva es el segundo paso en el tratamiento de esta enfermedad. El objetivo en este sentido es el uso de agentes antihipertensivos, solos o en combinación, con el fin de obtener una reducción máxima tolerable en la presión sanguínea, así como en el riesgo cardiovascular.

Los fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión son: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de receptores de angiotensina II, los bloqueadores de canales de calcio, α -bloqueadores, β -bloqueadores y diuréticos. Se utilizan en monoterapia o en combinación de fármacos. Sin embargo, para establecer una terapia con medicamentos antihipertensivos se debe considerar diferentes aspectos, por ejemplo:

- Valores de las presiones sistólica y diastólica
- Sexo
- Raza
- Antecedentes familiares
- Factores de riesgo como dislipidemias, diabetes mellitus

Junto con estas medidas se debe considerar la educación al paciente respecto al cumplimiento terapéutico. El propósito de la educación a pacientes es desarrollar un cambio de actitud con el fin de que se mantenga un cuidado hipertensivo efectivo y lograr su participación activa en este.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 1998. Guía de Prescripción. España.
2. Lacy C., Armstrong L., Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2000-2001. 8º edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp., EE.UU.
3. Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). Volumen I. 2001. 21th edition. Micromedex.EE.UU.
4. Leikin J. y Paloucek F. Poisoning & Toxicology Compendium. 1998. 1ª edición. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. EE.UU.
5. Martindale, W. 1996. The Extra Pharmacopoeia. Ed. by. Reynolds, J.E.F. 31th edition. The Pharmaceutical Press London, England.
6. Physicians' Desk Reference (PDR). 1998. 52th edition. Medical Economics Company, Inc, New Jersey, U.S.A.
7. González M, Lopera W y Arango A. Manual de Terapéutica, Fundamentos de Medicina. 2000. 9ª edición. Corporación para investigaciones biológicas. Colombia.
8. American Hospital Formulary Service (AHFS). 1996. Drug Information. Ed by Mc Evoy, G.K. American Society of Health System Pharmacists, Wisconsin, EE.UU.
9. Cleophas, T.; Niemeyer, M.; Makel, W; et al. "Long term efficacy of nevigolol monotherapy in patients with hypertension". Curr Ther Res. 2001; 62 (6): 451-61. IDIS No. 465702
10. United States Pharmacopoeial Convention. 2000. United States Pharmacopoeia (USP XXIV) and National Formulary (NF)., M.D. Marck Printing Company, Rockville.

11. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1996. 9ª edición. México, D.F. México. Editorial Médica Panamericana.
12. Kardish, P; Fries, C.; Bishop, C.; et al (editors). Nursing 98 Drug Handbook. 1998. Sprinhouse Corporation. EE.UU.
13. Guyton, A; Hall, J. Tratado de fisiología médica. 1997. Novena edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. México, D.F., México.
14. LaValle, J; et al. Natural Therapeutics Pocket Guide. 2000-2001. 1st edition. Lexi-Comp, Inc. Ohio, EE.UU.
15. Diccionario de Medicina MOSBY.
16. Kapplan, N. Clinical hypertension. 1994. 6 edición. Williams & Wilkins. EE.UU.
17. Manual de capacitación Dilatren®. Laboratorios ROCHE. Revisión del CIMED, 2001.
18. Función Endotelial, Slide Show. Patrocinado por Accupril®, Laboratorios Pfizer. 2000.
19. Berkow, R; Brees, M; Fletcher, A (editores). Manual Merck de Información Médica para el Hogar. 1997. Océano Grupo Editorial S.A. España
20. Tierney, L; McPhee, S; Papadakis, M. Diagnóstico clínico y tratamiento. 1999. 34ª edición. Editorial Moderno. México, D.F., México.
21. Southern African Hypertension Society Executive Committee 2000. "Hypertension clinical guideline 2000". S Afr Med J. 2001; 91:163-172. IDIS No. 461051.
22. Beers, M; Berkow, R (editors). Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 1999. 10ª edición. Merck and Co. Inc. Ediciones Harcourt S.A. p.1641-1649.
23. Hansson, L. "Hypertension guidelines and goals of treatment: Role of calcium antagonists". IJCP.2000; 114:41-44. IDIS No. 458112.
24. Isselbacher, K.J; Braunwald, E; Wilson, J. 1994. Harrison: Principios de Medicina Interna. 13ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill. Volumen I y II, Madrid, España.
- 196 25. Elliot, H; Conell, J; Mc Innes, G. 2000. Cardiología. Volumen I. 1ª edición. Hostench S.A. Barcelona, España.

26. Flórez, Jesús. *Farmacología humana*. 1997. 3ª edición. Editorial Masson S.A. España.
27. Campbell, N R C; Carruthers, S R; Wilson, E; Nagpal, S; et al. The Canadian 2000 Hypertension Recommendations: A summary. *CP/RPC Can Pharm J*. 2001;134 (2): 30-33. IDIS No. 462902.
28. Graves, J. 2000. "Management of Difficult to control Hypertension". *Mayo Clin Proc*; 75: 278-284. IDIS No. 444093.
29. Hansson, L. "Hypertension guidelines and goals of treatment: Role of calcium antagonists". *IJCP*. 2000; 114:41-44. IDIS No. 458112.
30. Charlton, R; Kakaza, H; Milne, F; et al. "Southern African Hypertension Society Executive Committee 2000. Hypertension clinical guideline 2000". *S Afr Med J*. 2001; 91:163-172. IDIS No. 461051
31. CIMED. Octubre, 2000. *Plantas medicinales, Serie de Actualización Profesional CIMED 2000*. Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED), Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica, Sede Rodrigo Facio. San Pedro, Montes de Oca Costa Rica.
32. D'arcy, P F. "Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part 2-Drug interactions". *Adv Drug React Tox Rv* 1993;12(3):147-162. IDIS No. 421307.
33. *PDR for Herbal Medicines*. 2000. 2 edición. Editorial Medicor Economics Comp. EE.UU.
34. Blowey, D. L. "Antihypertensive agents: Mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children". *Curr Ther Res*. 2001;62(4):298-313. IDIS No. 463620.
35. Flynn, J T. "Pediatric Use Of Antihypertensive Medications: Much More To Learn". *Curr Ther Res* 2001;62(4): 314-328. IDIS No. 463621.
36. Temple, M E; Nahata, M. C. *Treatment Of Pediatric Hypertension Pharmacotherapy* 2000; 20(2):140-150. IDIS No. 439974.
37. Wright, J. "Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 2: Beta -blockers". *Canadian Medical Association Journal*. 2000;163(21): 188-191. IDIS No. 450574.

38. Which beta blockers? *The Medical Letter*. 43(1097): 9-11.
39. Milne, J. "Hypertension Clinical Guideline 2000". *SAMJ*. 2000;91(2): 163-7.
40. Blowey, D L. "Antihypertensive agents: mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children". *Curr Ther Res*. 2000;62(4): 298-313. IDIS No. 463620.
41. Carlson, J. "Assesment of Orthostatic blood presure measuare technique clinical applications". *Southern Medical Journal*. 1999;92(2) 167-171. IDIS No. 424190.
42. Flynn, J T. "Pediatric use of antihypertensive medications: much more to learn". *Curr Ther. Res*. 2001;62(4) 314-328. IDIS No. 463621.
43. Leung, L; Leung, W. "The management of smooking cessation in the new millenium". *Hong Kong Pharm J*. 2001;10(1): 14-18. IDIS No. 464877.
44. Zusman, RM. "The role of alpha-1 blockers in combination therapy for hypertension. *Int Clin Pract*". 2000;548(1): 36-41. IDIS No. 44264.
45. Chesskin, L; Barlett, S; Zayas, R; Twilley, C; Allison, D; et al. "Prescription medications: A modifiable contributor to obesity". *Southern Medical J*. 1999;92(9):898-9. IDIS No. 435069.
46. Horrigan, J; Barnhill, L. "The suppression of nightmares with guanfacine". *J Clin Psychiatry*. 1996;57(8):371. IDIS No. 421565.
47. Hayashi, J; Sato, H; Tokuue, J; Ishid, N; et al. "Guanabenz, an antihypertensive centrally acting-alpha-2 agonist, suppresses morning elevations in aggregation of humans platelets". *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(1): 89-93. IDIS No. 457453.
48. "Drugs for hypertension". *The Medical Letter*. 1999;41 (1048)23-28. IDIS No.421900.
49. Gonzalez, M; Lopera, W; Arango A. 2000. *Fundamentos de Terapéutica*. CIB.123-136.
50. Cleophas, T; Grabowsky, I et al. "Long-term efficacy of nobivolol monotherapy in patients with hypertension". *Current Therapeutic Research*. 2000;62(6):451-61. IDIS No. 465702.
51. Lüllmann, H; Mohr, K; Ziegler, A. 1992. *Atlas de Farmacología*. Ediciones Científicas y Técnicas Masson y Salvat. España. Pág:114-119.

52. Godfraind, T. "New Insights into the Therapeutic Mechanism of Action of Calcium Channel Blockers in Salt-Dependent Hypertension: Their Interaction with Endothelin Gene Expression". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000;35:S 31-S 40. IDIS No. 455722.
53. Pahor, M; Psaty, BM; Alderman, MH; et al. "Health outcomes associates with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials". *The Lancet*. 2000;356:1949-1954. IDIS No. 456765.
54. Abernethy, D; Schwartz, J. "Calcium Antagonist Drugs". *NEJM*. 1999;341(19):1447-1457. IDIS No. 435644.
55. Knopf, H; Melchert, HU; Bertelsmann, A. "Consumption of Calcium Antagonists: Results of the German National Health Surveys". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000; 9(3); 221-233. IDIS No. 450560.
56. Abr, J; Bomhard, E; Enzmann, H; et al. "Calcium Channel Blockers and the Risk of Cancer: A Preclinical Assessment". *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12: 157-169.
57. WHO Expert Committee. Hypertension Control. WHO Technical Report Series, number 862, Geneva, 1996 [citado de 1 6-2-98] Disponible en URL: <http://www.who.ch/ppl/dsa/trs/trs862/en/trs862e.html>.
58. Sheps, SG; et al. "The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure". *Arch Intern Med*. 1997; 157(21): 2413-2446. IDIS No. 395691.
59. Molina Díaz, R; et al. Hipertensión arterial en Medicina de Familia. Fundación Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. 1997.
60. Chalmers, J. "The treatment of hypertension". *Br J Clin pharmacol* 1996; 42(1): 29-35. IDIS No. 371022.
61. Kaplan, NM; et al. "Choice of initial therapy for hypertension" *JAMA* 1996; 275(20): 1577- 1580. IDIS No. 365188.
62. Kaplan, NM. "Perspectives on the new JNC VI Guidelines for the treatment of hypertension". *Formulary*. 1997; 32(12): 1224-31. IDIS No. 398992.
63. Moser, M. "Management of hypertension, part II. *Am Fam Physician*". 1996; 53(8): 2553- 2560. IDIS No. 367246.

64. Gavras, I. et al. "Drug therapy for hypertension". *Am Fam Physician*. 1997; 55(5): 1823- 1834. IDIS No. 384831.
65. Lüscher, TF; et al. "The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension". *A Reappraisal Drugs* 1998; 55(4): 509-17.
66. Kaplan, NM. "Executive summaries on hypertension II. Choices of initial drug therapy". *Drug Today* 1998; 34(1): 17-23.
67. "Antagonistas del calcio en la prevención cardiovascular: un papel polémico". *Bol Ter Andal* 1997; 13(3): 10-11.
68. Lindberg, G; Bingefors, K; Ranstam, J; et al. "Use of Calcium Channel Blockers and Risk of Suicide Ecological Findings Confirmed in Population: Based Cohort Study". *BMJ*. 1998; 316: 741-745.
69. Psaty, BM; Heckbert, SR; Koepsell, TD; et al. "The Risk of Myocardial Infarction Associated with Antihypertensive Drug Therapies". *JAMA*. 1995: 274: 620-625. IDIS No. 352203
70. Pahor, M; Guralnik, JM; Ferruci, A; et al. "Calcium Channel Blockad and the Incidence of Cancer in Aged Populations". *LANCET*. 1996: 348: 493-497. IDIS No.371377.
71. Topol, E. 2000. *Cardiología Intervencionista*. 3ª edición. Vol I. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. México.
72. Jutte, SB; Sprague, J. E. "Pharmacologic regulation of the renin-angiotensin system: Physiologic and Pathologic effects". *J Pharm Technology*. 2000: 16 (4): 138-146. IDIS No. 450120.
73. Hilleman, D. E. "Role of angiotensin-converting-enzyme-inhibitors in the treatment of hypertension". *Am J Health-Syst-Pharm*. 2000: 57 (S1): S8-S11. IDIS No. 454683.
74. Piepho, R.W. "Overview of the angiotensin-converting-enzyme-inhibitors". *Am J Health-Syst-Pharm*. 2000: 57 (S1): S3-S7. IDIS No. 454682.
75. Jamerson, K. A. "Rationale for angiotensin II receptor blockers in patients with low- rennin hypertension". *Am J Kidney*. 2000: 36 (S1): S24-S30. IDIS No. 452172.
76. Dina, R.; Jafari, M. "Angiotensin II receptor antagonist: An Overview". *Am J Health-Syst-Pharm*. 2000: 57 (13):1231-1241. IDIS No. 450890.
77. Waugh, W.J. "Factors to consider in selecting an angiotensine-converting enzyme-inhibitors". *Am J Health-Syst-Pharm*. 2000; 57 (S1): S26-S30. IDIS No. 454686.

78. Conlin, P. R. "Efficacy and Safety of angiotensin receptor blockers: A review of Losartan in essential hypertension". *Curr Ther Res.* 2001; 62 (2): 79-91. IDIS No.462390.
79. Kober, L.; Torp-Pedersen, C.; Carlsen, J. E; et al. "A Clinical Trial of the angiotensin-converting-enzyme-inhibitors Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction". *NEJM.* 1995;333: 1670-1676. IDIS No. 462390.
80. "ACE Inhibitors Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early instrument of acute myocardial infarction systematic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials". *Circulation.* 1998;97: 1670-1676. IDIS No. 408659.
81. Lewis, EJ; Hunsicker, LG; Bain, RP; et al. "The effect of angiotensin-converting-enzyme-inhibition on diabetic nephropathy". *NEJM.* 1993; 329: 1456-1462. IDIS No. 321612.
82. Goodfriend, TL; Elliot, M; Catt, K. "Angiotensin Receptors and Their Antagonists:.. *NEJM.* 1996;334: 1649-1655. IDIS No.367004.
83. Elliot, HL; Connell, JMC; McInnes, GT. 2000. *Cardiología. Parte IV. Department of Medicine and Therapeutics. University of Glasgow, Gardiner Institute. Barcelona.*
84. Chandramouli, J. B; et al. "Use of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic patients with renal disease". *Formulary* 1998; 33(4): 318-40. IDIS No. 40526185.
85. Porush, J.G. "Hypertension and chronic renal failure: the use of ACE inhibitors". *Am J Kidney Dis* 1998; 31(1): 177-184. IDIS No. 399592.
86. Epstein, M; et al. "Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy". *Arch Intern Med* 1996; 156(17): 1969-1978. IDIS No. 374641.
87. Rodgers, J; Patterson, J. "Angiotensin II receptor blockers: Clinical Relevance and Therapeutic role". *Am J Health-Syst-Pharm.* 2001; 58: 671-683. IDIS No. 462400.
88. Pérez, D; Serda, J; Duque, P; et al. "One year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hipertensión". *Chest.* 2000;119 (3): 979-973. IDIS No. 461332.
89. Rimensberger, PC; Shopter, I; Berner, M; et al. "Inhaled nitric oxide vs aerolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital hearth disease". *Circulation.* 2001; 103 (4): 544-548. IDIS No. 460267.

ACERCA DE LAS AUTORAS

Victoria Hall es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Costa Rica, Máster en Atención Farmacéutica por la Universidad de Granada y ejerce como Directora del Centro Nacional de Información de Medicamentos de la Universidad de Costa Rica y como farmacéutica comunitaria.

Nathalia Murillo Porras es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Costa Rica y ejerce como farmacéutica de la compañía Novartis.

María Soledad Quesada es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Costa Rica y ejerce como farmacéutica en el Centro Nacional de Información de Medicamentos de la Universidad de Costa Rica y como farmacéutica comunitaria.

Milania Rocha es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Costa Rica y ejerce como farmacéutica en el Centro Nacional de Información de Medicamentos de la Universidad de Costa Rica y como farmacéutica comunitaria.

Erika Rodríguez es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Costa Rica y ejerce como farmacéutica comunitaria de la Farmacia Santander.

Se realizó en el SIEDIN
en el mes de julio de 2006.
Universidad de Costa Rica

